



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



250 examens de laboratoire

Acide Δ -aminolévulinique (ALA) urinaire

Lors de la synthèse hépatique et médullaire de l'hème, une Δ -aminolévulinatase déshydratase unit deux molécules d'acide Δ -aminolévulinique (ALA) en porphobilinogène (PBG). En cas de déficit de l'enzyme (saturnisme) ou de l'une des enzymes intervenant dans la synthèse de l'hème (porphyries), l'ALA s'accumule et passe en grande quantité dans les urines.

Objectifs du dosage

- Rechercher une intoxication au plomb en milieu professionnel ou chez un enfant mal logé.
- Devant des douleurs abdominales inexplicables, confirmer le diagnostic (urgent) de crise de porphyrie aiguë.

Précautions de prélèvement

Les urines sont recueillies sur HCl, à l'abri de la lumière.

Valeurs usuelles

Dosage en HPLC.

- ▶ $< 10 \text{ mg}/24 \text{ h}$ ($7,5 \mu\text{mol}$).
- ▶ $< 6 \text{ mg/g}$ de créatinine ou $< 4,5 \mu\text{mol}/\text{mmol}$ de créatinine urinaire.
- ▶ Facteur de conversion : $\text{mg} \times 6,8 = \mu\text{mmol}$.

Clinique

Saturnisme professionnel

L'intoxication au plomb inhibe la Δ -aminolévulinatase déshydratase, entraînant une accumulation d'ALA. Lorsqu'un saturnisme professionnel est suspecté, l'augmentation de l'ALA urinaire traduit une imprégnation au plomb dans les semaines ayant précédé le recueil urinaire.

Le tableau des maladies professionnelles n° 1 retient pour le diagnostic de « syndrome biologique de saturnisme chronique » un ALA urinaire $> 15 \text{ mg/g}$ de créatinine ($12 \mu\text{mol}/\text{mmol}$ de créatinine urinaire) associé à une plombémie $> 800 \mu\text{g/L}$ (voir Fiche « Plombémie »).

Porphyries hépatiques aiguës

L'ALA urinaire et le porphobilinogène augmentent massivement au cours des crises qui marquent les trois porphyries hépatiques aiguës :

- porphyrie aiguë intermittente (PAI), la plus fréquente, sans signe cutané ;
- porphyrie variegata (PV), avec troubles cutanés ;
- coproporphyrine héréditaire (CH), rare.

Cette élévation (ALA > 20 mg/g de créatinine) permet de reconnaître une porphyrie aiguë chez une malade — les crises aiguës touchent les femmes dans 80 % des cas — entre 20 et 40 ans se plaignant de douleurs abdominales intenses continues ou paroxystiques irradiant vers les membres inférieurs et/ou confuse, angoissée, en proie à des troubles de l'humeur, dont les urines prennent une couleur porto lorsqu'elles sont exposées à la lumière plus de 45 minutes (*voir* Fiche « Porphyrines »).

La constatation d'une concentration élevée d'ALA dans un contexte de troubles abdominaux ou psychiatrique implique une hospitalisation immédiate car les crises des porphyries hépatiques aiguës sont des urgences qui, faute de traitement, se compliquent de paralysies.

Tyrosinémie héréditaire

La tyrosinémie héréditaire de type I (tyrosinose), maladie autosomique récessive exceptionnelle, est due à un déficit en fumaryl-acéto-acétate hydrolase (FAH), une enzyme intervenant dans la dégradation de la tyrosine présente dans les aliments. Le déficit inhibe la Δ -aminolévulinate déshydratase et augmente l'ALA urinaire. Son dosage contribue au diagnostic.

La maladie se traduit par une nécrose hépatocellulaire avant l'âge de 3 mois ou, plus tard, par un rachitisme hypophosphatémique vitamino-résistant. Elle se complique souvent d'un hépatocarcinome. Un diagnostic anténatal est possible par mesure de l'activité de FAH dans les cellules amniotiques.

En cas de douleurs abdominales sans cause évidente chez une jeune femme angoissée et agitée :

- pensez à une porphyrie hépatique aiguë ;
- dosez ALA et PBG urinaires !

Acide hyaluronique

L'acide hyaluronique est un polysaccharide synthétisé par les fibroblastes du tissu conjonctif et principalement catabolisé par les cellules endothéliales des sinusoides hépatiques.

Son dosage est utilisé dans la surveillance des maladies chroniques du foie, son élévation dans le sérum traduisant une diminution de sa clairance hépatique.

Objectifs du dosage

- Estimer le degré de fibrose hépatique au cours d'une hépatite chronique.
- Faire le bilan d'un mésothéliome pleural ou abdominal.

Précautions de prélèvement

Dosage sanguin

Prélèvement sur tube sec ou hépariné, chez un malade à jeun (indispensable), en l'absence de maladie inflammatoire articulaire (PR), d'injection récente d'acide hyaluronique intra-articulaire ou cutanée.

Liquide pleural ou ascite

Tube sec.

Valeurs usuelles

À titre indicatif.

- ▶ Dans le sang, chez l'adulte : < 60 $\mu\text{g/L}$.
- ▶ Dans le liquide pleural ou l'ascite < 80 mg/L.

Clinique

Fibrose des maladies chroniques du foie

La fibrose hépatique, dont le stade le plus évolué est la cirrhose, est susceptible de compliquer toutes les maladies chroniques du foie. Elle est classiquement reconnue par la ponction-biopsie hépatique, geste invasif, peu renouvelable et non dénué de critiques, d'où l'usage de marqueurs susceptibles de la remplacer.

Il existe une bonne corrélation entre la concentration sérique d'acide hyaluronique et les scores histologiques de fibrose (*voir* Fiche « Fibrotest »)

au cours des hépatopathies chroniques. La concentration d'acide hyaluronique entre dans la composition des tests :

- *ELF score* (acide hyaluronique, *Tissue Inhibitor of Metalloproteinase 1*, ou TIMP1, propeptide de type 3 procollagène, ou PIIINP) ;
- fibromètre (acide hyaluronique, plaquettes, TP, α_2 -macroglobuline, ASAT, urée) ;
- Hépascore (acide hyaluronique, α_2 -microglobuline, bilirubine, γ -GT).

L'acide hyaluronique est surtout un bon marqueur négatif, une concentration $< 60 \mu\text{g/L}$ permettant d'exclure une cirrhose ou une fibrose extensive.

Mésothéliomes

Les cancers de la vessie, de la prostate, les mésothéliomes pleuraux (tumeurs pleurales malignes, souvent secondaire à une exposition à l'amiante) ou péritonéaux sécrètent de l'acide hyaluronique.

En cas de mésothéliome, l'élévation de l'acide hyaluronique est importante dans le liquide pleural ou l'ascite, isolée ou associée à celle de l'ACE, mais elle ne concourt guère au diagnostic qui est affaire de pleuroscopie, de biopsie (mésothéliome pleural) ou de scanner (mésothéliome péritonéal).

Autres affections

La concentration en acide hyaluronique est augmentée dans l'intoxication au paracétamol, les épisodes d'ischémie-reperfusion (greffes, arrêt cardiaque, insuffisance rénale aiguë), la polyarthrite rhumatoïde. Sans intérêt.

Acide lactique (lactate)

Le lactate est la forme ultime de la dégradation anaérobie du glucose qui a lieu dans les muscles et les hématies. Cette réaction est accrue par l'hypoxie ; le lactate sanguin augmente donc dans toutes les hypoxies sévères. Les ions lactates sont utilisés pour la néoglucogenèse ; toute diminution de celle-ci augmente également la lactatémie.

Objectifs du dosage

- Rechercher une acidose lactique en cas d'acidose métabolique importante mal expliquée ou survenant au cours d'un choc, d'un collapsus, d'une insuffisance respiratoire aiguë.
- Rechercher une acidose lactique chez un diabétique traité par la metformine se plaignant de douleurs musculaires ou chez un patient VIH⁺, amaigri, fatigué, dyspnéique.
- Estimer la gravité d'une acidose métabolique.

Précautions de prélèvement

Prélever chez un sujet à jeun, au repos depuis au moins un quart d'heure, car la lactatémie augmente après l'effort musculaire et les repas. Voie artérielle (comme pour les gaz du sang) ou, à la rigueur, ponction veineuse sans garrot. Utiliser un tube contenant du fluorure antiglycolytique (si la glycolyse n'est pas bien inhibée la lactatémie augmente). Transport au laboratoire dans la glace. Centrifugation et dosage immédiat.

Valeurs usuelles

Chez l'adulte.

- ▶ Sang artériel : < 1 mmol/L (90 mg/L).
- ▶ Sang veineux : 0,5 à 2 mmol/L (50 à 180 mg/L).
- ▶ Acidose lactique si > 5 mmol/L.

Facteur de conversion :

- $\text{mg/L} \times 0,011 = \text{mmol/L}$.
- $\text{mmol/L} \times 90,1 = \text{mg/L}$.

Clinique

Acidoses lactiques par hypoperfusion tissulaire et anoxie

L'hyperlactatémie peut être due à une hyperproduction par hypoxie. C'est le cas des insuffisances respiratoires aiguës, des collapsus prolongés, des chocs, des états de mal convulsifs au cours desquels l'acidose lactique est habituelle. Rarement recherchée de façon systématique, elle est évoquée lorsque le ionogramme sanguin met en évidence un trou anionique important. Elle est de mauvais pronostic.

Dans ces circonstances, un déficit de la néoglucogenèse hépatique contribue, avec l'hypoxie, à l'augmentation des lactates — c'est le cas notamment dans le foie de choc.

Acidoses lactiques par inhibition de la chaîne respiratoire mitochondriale

Acidoses lactiques du diabétique

L'acidose lactique est une complication rare des traitements par la metformine. Elle est suspectée en cas de douleurs thoraco-abdominales ou musculaires (dues à l'accumulation d'acide lactique dans les muscles). Ces signes impliquent l'arrêt de la metformine et le dosage de la lactatémie.

L'acidose confirmée se traduit par une polypnée de Kussmaul, sans odeur acétonique de l'haleine, sans corps cétoniques dans les urines. Les troubles de la conscience sont inconstants et tardifs. Une agitation est fréquente. L'acidose est sévère. Dans le sang, le pH est bas, voisin de 7, les bicarbonates sont inférieurs à 10 mmol/L, le trou anionique calculé est considérablement augmenté (souvent 35-50 mmol/L). La lactatémie est supérieure à 7 mmol/L, pouvant atteindre 20 voire 30 mmol/L.

Acidose lactique des antirétroviraux

L'acidose lactique est également une complication rare mais grave du traitement de l'infection à VIH par les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI). Elle s'annonce par un amaigrissement, de la dyspnée, une fatigabilité excessive. Le tableau clinique constitué est celui d'une altération majeure de l'état général, avec défaillance hépatorénale et cardiaque. Les lactates sont supérieures à 5 mmol/L.

Des hyperlactatémies modérées sont plus fréquentes, asymptomatiques ou se signalant par des myalgies et des douleurs abdominales dans un contexte de lipoatrophie. Une hyperlactatémie supérieure à 2 mmol/L implique un changement de traitement.

Acidoses lactiques congénitales

Glycogénose hépatique

La lactatémie est augmentée, la glycémie abaissée dans la glycogénose hépatique de type I, ou maladie de von Gierke. Cette affection, transmise sur le mode autosomique récessif, est due à un déficit en glucose-6-phosphatase, enzyme transformant le glucose-6-phosphate en glucose. Elle se traduit chez le nourrisson par une hypoglycémie chronique avec hyperlactatémie, une hépatomégalie (par accumulation de glycogène) et une néphromégalie. Le diagnostic repose sur la mise en évidence de la ou des mutations du gène codant la glucose-6-phosphatase.

Acidose lactique par déficit mitochondrial en cytochrome oxydase

Le déficit congénital en cytochrome oxydase entraîne une accumulation d'acide lactique qui se traduit vers 3 à 6 mois par une hypotonie musculaire. L'enzyme peut être dosé dans une biopsie de foie ou de peau. Cette maladie rare (sauf dans la région Saguenay – Lac-St-Jean au Canada, où existe un foyer endémique) se transmet sur le mode récessif. En cas de grossesse, le gène défectueux peut être recherché dans le liquide amniotique ou une biopsie chorale.

Acide oxalique (oxalate)

L'acide oxalique provient, pour une faible part, des apports alimentaires (oseille, épinards, rhubarbe, tomates, asperges, etc.) et pour l'essentiel du métabolisme (de l'acide ascorbique et du glycolle). C'est un produit terminal éliminé dans les urines.

Objectifs du dosage

- Rechercher un excès d'oxalate devant une lithiase urinaire ou une néphrocalcinose de l'enfant.
- Rechercher un excès d'oxalate devant une lithiase urinaire chez un adulte suivi pour entéropathie avec malabsorption.

Précautions de prélèvement

Suspendre la prescription de vitamine C 48 heures avant le dosage, car l'oxalate peut résulter de la transformation partielle de l'acide ascorbique.

Prélèvement sanguin à jeun de préférence.

Urines de 24 heures prélevées sur 5 mL d'HCl 10 N et conservées à + 4 °C pendant la durée du recueil afin d'empêcher la cristallisation de l'oxalate.

Valeurs usuelles

Elles varient selon les techniques. À titre indicatif, chez l'enfant de plus de 15 ans et l'adulte.

► Sang : < 33 $\mu\text{mol/L}$ (< 3 mg/L).

► Urines : < 500 $\mu\text{mol/24 h}$ (soit 45 mg).

Chez l'enfant de moins de 15 ans les valeurs sont fonction de l'âge. Se renseigner auprès du laboratoire.

Facteur de conversion :

▪ $\text{mg/L} \times 11 = \mu\text{mol/L}$.

▪ $\mu\text{mol/L} \times 0,091 = \text{mg/L}$.

Clinique

Hyperoxaluries primaires ou endogènes

Elles sont rares, de transmission autosomique récessive.

Hyperoxalurie de type 1

L'hyperoxalurie primaire de type 1 (HOP1), ou oxalose, est due à un déficit hépatique en alanine-glyoxylate aminotransférase (AGT). Il en résulte

une hyperproduction d'oxalates éliminés dans les urines sous une forme peu soluble. L'affection se révèle, dès l'enfance, par une lithiase rénale oxalocalcique sévère bilatérale avec néphrocalcinose qui provoque une insuffisance rénale. Lorsque celle-ci apparaît, l'oxalurie diminue et l'oxalate se dépose dans de nombreux organes (cœur, rétine, téguments, nerfs), de sorte que le seul traitement curatif à ce stade est la double greffe hépatique et rénale. Chez un tiers des patients environ, un traitement à forte dose par la vitamine B6 (pyridoxine), qui est la coenzyme de l'AGT, ralentit l'évolution.

Devant toute lithiase ou néphrocalcinose chez un enfant, un dosage de l'oxalurie est systématiquement réalisé, permettant un diagnostic précoce si l'oxalurie dépasse les normes de l'âge. L'hyperoxalurie, généralement très importante, supérieure à 1 200 $\mu\text{mol}/24\text{ h}$, pouvant atteindre 6 $\text{mmol}/24\text{ h}$, associée à une augmentation massive de la glycolaturie, confirme définitivement le diagnostic.

Hyperoxalurie de type 2

L'hyperoxalurie primaire de type 2 (HOP2), ou acidurie L-glycérique, est due à un déficit en une autre enzyme, la D-glycérate déshydrogénase. Elle se traduit par une lithiase rénale moins sévère sans dépôt généralisé d'oxalate. L'oxalate urinaire est augmenté ainsi que le L-glycérate, sans élévation de la glycolaturie.

Hyperoxaluries exogènes (excès d'apport ou d'absorption intestinale mucoviscidose)

Elles sont beaucoup plus fréquentes.

Une hyperoxalurie modérée ($< 800\ \mu\text{mol}/24\text{ h}$) peut être due à une consommation excessive d'aliments riches en oxalate : oseille, épinards, rhubarbe, betteraves, thé et surtout... chocolat.

L'hyperoxalurie entérique résulte d'une augmentation de l'absorption intestinale d'oxalate en rapport avec une entéropathie avec malabsorption des graisses : résection iléale, court-circuit destiné à traiter l'obésité, maladie de Crohn, etc. La diminution de l'absorption des graisses provoque la fixation du calcium sur les acides gras et non plus sur l'oxalate qui, resté libre dans la lumière intestinale, est absorbé de façon excessive. La maladie se traduit par une lithiase rénale oxalique récidivante. L'oxalurie dépasse 1 000 μmol (1 mmol)/24 h et s'accompagne d'une hypocalciurie et d'une hypermagnésurie.

La mucoviscidose se complique dans 10 % des cas environ d'une lithiase oxalocalcique en relation avec le déficit pancréatique externe.

Hyperoxalémies

L'hyperoxalémie est une complication de l'insuffisance rénale chronique terminale à l'origine d'arthropathies microcristallines et de néphrocalcinose. Elle est diminuée par la dialyse.

L'ingestion d'éthylène glycol (accidentelle ou dans une intention suicidaire) entraîne une acidose métabolique grave avec trou anionique très augmenté. L'oxalémie est très élevée — l'oxalate est le terme ultime du métabolisme de l'éthylène glycol —, mais rarement dosée. Dans les urines, on peut voir au microscope des cristaux d'oxalate. Le diagnostic biologique est fondé sur le dosage de l'éthylène glycol par chromatographie en phase gazeuse.

Bien que 60 à 70 % des calculs urinaires soient des calculs d'oxalate, une hyperoxalurie franche est rarement constatée au cours des lithiases de l'adulte. Il est possible néanmoins que certaines d'entre elles soient dues à des hyperoxaluries modérées, intermittentes, méconnues (consommation irrégulière d'aliments riches en oxalate).

Acide urique (urate) sanguin

L'acide urique est le terme ultime du catabolisme des purines (guanine, hypoxanthine et xanthine). Les purines proviennent pour une part de l'alimentation et, pour l'essentiel, de la purinosynthèse endogène qui résulte du catabolisme des acides nucléiques au cours de la destruction et du renouvellement cellulaire.

Il est présent dans le plasma sous forme d'urate à l'état libre non lié aux protéines.

Objectifs du dosage

- Suivi de nombreuses affections : goutte, insuffisance rénale chronique, syndrome de lyse, syndromes myéloprolifératifs, toxémie gravidique, etc.
- Contrôle de nombreux traitements : par le pyrazinamide ou l'allopurinol, chimiothérapeutiques ou radiothérapeutiques, etc.

Précautions de prélèvement

L'uricémie augmentant après les repas, les excès alcooliques et les efforts physiques importants : il faut prélever sur un patient à jeun, au repos. Éviter de doser l'acide urique peu après une crise de goutte au cours de laquelle l'uricémie baisse souvent transitoirement.

Recueil du sang sur tube sec ou hépariné (pas d'oxalate ou de fluorure qui perturbent les dosages).

Si le patient est traité par perfusion d'urate oxydase (pour prévenir une insuffisance rénale aiguë au cours de chimiothérapies intensives), envoyer immédiatement le prélèvement au laboratoire dans la glace.

Valeurs usuelles

- ▶ Homme : 40 à 60 mg/L (240 à 360 $\mu\text{mol/L}$).
- ▶ Femme : 30 à 50 mg/L (180 à 300 $\mu\text{mol/L}$).
- ▶ Enfant : 20 à 40 mg/L (120 à 240 $\mu\text{mol/L}$).

Facteur de conversion :

- $\text{mg/L} \times 5,95 = \mu\text{mol/L}$.

Clinique

Hyperuricémies (> 70 mg/L, soit 416 $\mu\text{mol/L}$)

Les hyperuricémies sont :

- soit primaires : la principale est la goutte ;
- soit secondaires : les principales sont les insuffisances rénales et les proliférations cellulaires.

Hyperuricémies primaires

Goutte primitive

La plus fréquente des hyperuricémies *primaires* est la *goutte primitive*.

Le diagnostic de goutte aiguë repose sur :

- le terrain : homme (dix fois plus souvent que la femme), de plus de 35 ans, appartenant dans un tiers des cas à une famille de goutteux ;
- les caractéristiques des accès, localisés au début au gros orteil brusquement inflammatoire et douloureux, s'apaisant en fin de nuit (« *sub canto galli* ») et sensibles à la colchicine ;
- la présence de microcristaux d'acide urique dans le liquide synovial ;
- l'hyperuricémie $> 420 \mu\text{mol/L}$ ($> 70 \text{ mg}$).

Avec le temps la goutte devient chronique. Apparaissent :

- des tophus (dépôts d'urates sous-cutanés) au pavillon de l'oreille, au coude, à la main, au tendon d'Achille ;
- des arthropathies uratiques intéressant les métacarpophalangiennes et les métatarsophalangiennes.

Le dosage de l'uricémie contribue au suivi des patients traités. En cas de goutte chronique, le traitement vise à abaisser l'uricémie au-dessous de 60 mg/L ($355 \mu\text{mol/L}$).

Portrait biologique de la goutte :

- uricémie (dosée à distance d'une crise) $> 70 \text{ mg/L}$ (420 mmol/L) ;
- présence, dans le liquide synovial de cristaux d'acide urique ayant l'aspect de longues aiguilles, pointues aux deux bouts, biréfringents en lumière polarisée, intra- et extracellulaires, dissous par l'uricase.

Déficits en HGPRT

Les déficits en HGPRT sont des formes héréditaires rares de goutte sévère.

Le syndrome de Lesch-Nyhan, dû à un déficit héréditaire en hypoxanthine guanine phosphoribosyl transférase (HGPRT), lié à l'*X* (ne touchant que les garçons), provoque une hyperuricémie majeure avec hyperuricurie et lithiase rénale. Il se manifeste dès la première enfance par un retard mental, une choréo-athétose et un peu plus tard des automutilations.

Le déficit incomplet en HGPRT, également lié à l'*X*, se traduit par une lithiase urique très précoce et une goutte aux alentours de la puberté. Il n'y a pas de retard mental ni d'automutilation. L'uricémie est très élevée supérieure à 100 mg/L .

Hyperuricémies secondaires

Insuffisance rénale chronique

Au cours de l'insuffisance rénale chronique l'hyperuricémie est habituelle mais n'est pas constante. Elle fait rechercher un hypercatabolisme

(infection, cancer), une erreur de régime. Elle n'est traitée par des hypo-uricémiants que lorsqu'elle dépasse 600 $\mu\text{mol/L}$.

La polykystose rénale et la néphropathie saturnine passent pour être particulièrement hyperuricémiantes.

Hypercatabolismes des acides nucléiques (syndromes myéloprolifératifs et de lyse)

L'hyperuricémie est un signe commun à tous les syndromes myéloprolifératifs (leucémie myéloïde chronique, maladie de Vaquez, splénomégalie myéloïde, thrombocytémie essentielle).

Une hyperuricémie (due au catabolisme des purines) associée à une acidose métabolique une hyperphosphatémie et une hyperkaliémie caractérise le syndrome de lyse tumorale qui s'observe lors de la chimiothérapie des leucémies aiguës lymphoblastiques hyperleucocytaires, des lymphomes non hodgkiniens de haut grade, des tumeurs à taux de prolifération élevé. Ce syndrome — potentiellement léthal — est traité d'urgence par uricolytiques (rasburicase) et hydratation.

Signes cardinaux du syndrome de lyse tumorale :

- hyperuricémie +++ : 475 $\mu\text{mol/L}$;
- hyperkaliémie ;
- hyperphosphatémie ;
- hypocalcémie.

Sa complication majeure est l'insuffisance rénale aiguë.

Diminutions de l'élimination rénale de l'acide urique (*Pirilène*[®], grossesse)

Le pyrazinamide (*Pirilène*[®]) entraîne constamment une hyperuricémie (habituellement sans conséquence clinique) qui sert parfois de contrôle de l'observance thérapeutique.

Au cours d'une grossesse pathologique avec hypertension, une augmentation de l'uricémie au-dessus de 330 $\mu\text{mol/L}$ (60 mg/L) est un signe d'alerte capital évoquant une toxémie, précédant les signes cliniques. (Une grossesse normale s'accompagne d'une hypo-uricémie.)

Hypo-uricémie (< 25 mg/L soit 150 $\mu\text{mol/L}$)

L'hypo-uricémie n'a aucune conséquence clinique, mais sa découverte fortuite peut aider à identifier une affection méconnue jusque-là.

L'hypo-uricémie a trois causes :

- un traitement médicamenteux inhibant la synthèse de l'acide urique (allopurinol) ou augmentant sa clairance (phénylbutazone), cas de loin le plus fréquent ;

- une diminution de synthèse de l'acide urique en rapport avec une insuffisance hépatocellulaire sévère ou un déficit héréditaire en xanthine oxydase (très rare) ;
- une augmentation de l'excrétion urinaire de l'acide urique comme au cours de la grossesse normale ou de certaines tubulopathies (syndrome de Fanconi) ou de formes idiopathiques familiales.

L'hyperuricémie asymptomatique est fréquente : 15 % des sujets masculins normaux ont une uricémie > 70 mg/L (416 $\mu\text{mol/L}$), 5 % ont une uricémie > 80 mg/L (480 $\mu\text{mol/L}$) et 0,5 % une uricémie > 90 mg/L (535 $\mu\text{mol/L}$).

Acide urique (urate) urinaire

L'acide urique est éliminé principalement dans les urines (2/3 environ) mais aussi dans les selles (1/3), où il est soumis à l'action des bactéries intestinales. Son excrétion dans les urines peut entrer en compétition avec les corps cétoniques, les lactates. Le pH acide des urines tend à le faire précipiter sous forme de calculs.

Valeurs usuelles

- ▶ Chez l'adulte : 200 à 650 mg/24 h (1,5 à 4 mmol/24 h).
- ▶ Chez l'enfant : 0,2 à 2 mmol/24 h.

Clinique

L'uricurie n'a aucune valeur diagnostique mais elle peut être dosée pour évaluer le risque de lithiase.

Lithiase urique

Environ 10 % des calculs urinaires sont des calculs d'acide urique (radio-transparents mais échogènes et visibles au scanner). La lithiase urique frappe un tiers des goutteux et près de la moitié des patients souffrant de syndrome myéloprolifératif.

Elle est favorisée par :

- un pH urinaire bas < 5 ou 6 tout au long du nycthémère ;
- une uricurie élevée > 800 mg/24 h, soit 4,8 mmol/24 h (750 mg chez la femme) ;
- un faible volume urinaire augmentant la concentration d'acide urique.

Syndromes de De Toni-Debré-Fanconi

L'hyperuricurie est habituelle dans les syndromes de Fanconi de l'enfant (idiopathiques ou dans le cadre d'une cystinose) et de l'adulte (toxique ou en rapport avec une immunoglobuline anormale). L'uricémie est normale.

Pour les syndromes de Fanconi : voir Fiche « Bicarbonates ».

ACTH

L'ACTH (*Adrenocorticotropie Hormone*) est synthétisée par les cellules corticotropes hypophysaires stimulées par la *Corticotropin Releasing Hormone* (CRH), ou corticolibérine hypothalamique, et rétro-inhibées par les glucocorticoïdes, notamment le cortisol plasmatique.

Objectifs du dosage

- Reconnaître une insuffisance corticosurrénale, qu'elle soit primaire ou corticotrope.
- Rechercher la cause d'un syndrome de Cushing.

Précautions de prélèvement

Afin de tenir compte du rythme circadien de la sécrétion, le prélèvement est fait le matin, entre 6 h et 8 h, lorsque la sécrétion d'ACTH est au plus haut. Le sang, recueilli dans un tube en verre siliconé ou en plastique sur EDTA, réfrigéré, doit être envoyé immédiatement au laboratoire. Veiller à l'absence de corticothérapie dans les 2 mois précédant le dosage.

Valeurs usuelles

À faire préciser par le laboratoire. À titre indicatif.

- ▶ À 8 h du matin : < 50 pg/mL (< 10 pmol/L).
- ▶ Le soir : < 20 pg/mL (< 4 pmol/L).

Facteurs de conversion :

- $\text{pg/mL} \times 0,22 = \text{pmol/L}$.
- $\text{pmol/L} \times 4,54 = \text{pg/mL}$.

Clinique

Insuffisance surrénale primaire (maladie d'Addison)

En cas d'insuffisance surrénale primaire, surrénalienne, la disparition du rétrocontrôle négatif du cortisol entraîne une augmentation de la sécrétion d'ACTH (reconnaissable en clinique à l'existence d'une mélanodermie). La concentration plasmatique d'ACTH est toujours élevée, au-dessus de 100 pg/mL (22 pmol/L). C'est le meilleur signe de l'insuffisance surrénale primaire, présent même lorsque celle-ci n'est que partielle.

Insuffisance surrénale corticotrope

En revanche, les insuffisances surrénales corticotropes (tumeurs hypophysaires, corticothérapies prolongées, etc.) sont marquées par une concentration d'ACTH basse ou normale mais inadaptée.

Syndrome de Cushing

Un syndrome de Cushing se reconnaît à une obésité de la moitié supérieure du corps, un aspect bouffi et rouge du visage, des vergetures, un hirsutisme, une augmentation du cortisol sanguin ou salivaire à minuit. Le dosage de l'ACTH permet de préciser le mécanisme du syndrome de Cushing :

- si l'ACTH plasmatique est inférieure à 10 pg/mL (2,2 pmol/L), le syndrome de Cushing est dû à un hypercortisolisme primaire surrénalien (qui rétro-inhibe la production hypophysaire d'ACTH). Il est « ACTH-indépendant », tumoral le plus souvent ;
- si l'ACTH plasmatique est > 20 pg/mL (4,4 pmol/L), le syndrome de Cushing est, secondaire à une production exagérée d'ACTH : il est « ACTH-dépendant ». Le freinage fort à la dexaméthasone (*voir* Fiche « Freinage à la dexaméthasone ») distingue alors :
 - la maladie de Cushing, due à un adénome hypophysaire où persiste une régulation partielle (le test est positif) ;
 - et les tumeurs malignes, bronchiques principalement, sécrétant de l'ACTH en échappant à toute régulation (le test est négatif).

Activité anti-Xa

Alors que les héparines standards non fractionnées (HnF) ont une activité anti-facteur Xa (FXa) et une activité antithrombine (IIa) équivalentes, les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) ont une activité anti-Xa prédominante sur l'activité anti-IIA (dans un rapport allant de 2 à 4).

Les héparinoïdes de très bas poids moléculaire, comme le fondaparinux (*Arixtra*®) ou le danaparoïde (*Orgaran*®), et deux des anticoagulants directs (AOD) — ou nouveaux anticoagulants oraux (NACO) —, le rivaroxaban (*Xarelto*®) et l'apixaban (*Eliquis*®), ont une activité anti-Xa quasi exclusive.

La mesure de l'activité anti-Xa permet de contrôler l'action des anticoagulants ayant une activité anti-Xa prédominante (mais peut aussi mesurer l'action des HnF).

Objectifs du dosage

- Chez certains patients, régler un traitement curatif par une HBPM (*Fragmine*®, *Fraxiparine*®, *Fraxodil*®, *Innohep*®, *Lovenox*®).

Précautions de prélèvement

Respecter les règles de prélèvement pour tests de l'hémostase. Préciser au laboratoire, le nom du médicament et la posologie (les réactifs diffèrent selon les anticoagulants).

Valeurs usuelles

Les résultats d'une mesure de l'activité anti-Xa sont exprimés : en unités internationales (UI) d'activité anti-Xa par mL pour les HnF, les HBPM et le danaparoïde (*Orgaran*®) ; en µg de produit/mL pour les médicaments de synthèse comme le fondaparinux (*Arixtra*®), le rivaroxaban (*Xarelto*®) et l'apixaban (*Eliquis*®).

Valeurs recherchées en préventif

- ▶ HBPM : de 0,1 à 0,3 UI anti-Xa/mL, 0,5 si le risque est très élevé.

Valeurs recherchées en curatif

- ▶ HnF : 0,3 à 0,6 UI/mL.
- ▶ HBPM :
 - 0,5 à 1 UI/mL (HBPM nécessitant 2 injections par jour) ;
 - < 1,8 UI/mL (une seule injection par jour).
- ▶ Fondaparinux : 1 à 1,4 µg/mL.

Clinique

Traitements préventifs de la maladie veineuse thromboembolique

L'utilité de mesurer l'activité anti-facteur Xa au cours des traitements préventifs des thromboses par les HBPM ou par le fondaparinux n'a pas été établie.

Traitements curatifs

Afin de dépister une éventuelle thrombopénie induite par l'héparine (TIH), accident grave imposant l'arrêt immédiat du traitement, une numération plaquettaire est indiquée, avant le traitement, deux fois par semaine pendant 1 mois, puis une fois par semaine, pour tout traitement par héparine standard non fractionnée et pour un traitement par héparine de bas poids moléculaire dans un contexte chirurgical ou traumatique ou en cas de morbidité importante (cancer).

Héparines de bas poids moléculaires

Au cours des traitements curatifs des thromboses veineuses ou de l'embolie pulmonaire par une HBPM, la mesure de l'activité anti-Xa, n'est pas nécessaire : la posologie est déduite du poids du patient et non de l'activité anti-Xa. Elle n'est utile qu'en cas de situations à risque :

- poids extrêmes : obèses dont l'IMC est > 30 ; dénutris pesant moins de 40 kg ;
- insuffisants rénaux dont la clairance de la créatinine est comprise entre 30 mL/min et 60 mL/min (les HBPM sont contre-indiquées lorsque la clairance de la créatinine est < 30) ;
- haut risque hémorragique.

Le prélèvement doit être réalisé au pic d'activité, soit 4 heures après l'injection pour la plupart des HBPM, 4 à 6 heures après l'injection pour Innohep® et Fraxodi®, 6 heures après l'injection pour Orgaran®. Les valeurs recherchées vont de 0,5 à 1 UI/mL.

Héparines non fractionnées

Lors des traitements par les héparines non fractionnées (HnF), prescrites lorsque la clairance de la créatinine est < 30 ou chez les patients susceptibles de subir des interventions nécessitant un arrêt temporaire du traitement héparinique, la mesure de l'activité anti-Xa (objectif : entre 0,3 et 0,6 UI/mL) peut être préférée à celle du TCA (objectif : 2 fois le temps du témoin) ou associée à elle pour régler l'héparinothérapie.

Nouveaux anticoagulants oraux

La prescription de rivaroxaban (Xarelto®) ou d'apixaban (Eliquis®) ne nécessite pas de suivre l'activité anti-Xa en routine. C'est seulement dans certaines circonstances (surdosages, survenue d'une hémorragie, indication d'une intervention chirurgicale urgente), que la mesure de l'activité anti-Xa peut être utile, complétée éventuellement par d'autres tests d'hémostase.

Agglutinines froides

Les agglutinines froides sont des autoanticorps se fixant sur les globules rouges entre 0 et 4 °C et les agglutinant vers 20-25 °C, provoquant une anémie hémolytique et des obstructions vasculaires. Ce sont essentiellement des immunoglobulines de classe IgM.

Objectifs du dosage

- Rechercher une maladie des agglutinines froides chez un patient de plus de 60 ans souffrant d'acrocyanose.
- Rechercher des agglutinines froides chez un patient dont le test de Coombs, positif, est de type anti-complément, surtout s'il souffre d'une prolifération lymphocytaire B.

L'existence d'agglutinines froides peut être suspectée lorsque certains résultats sont surprenants comme :

- un VGM très élevé > 110 fl (car les agglutinines froides provoquent une anémie très fortement réticulocytaire) ;
- une CCMH très supérieure à 36 g/dL (car, en comptant mal les amas d'hématies, les automates minorent l'hématocrite, qui est le dénominateur du rapport hémoglobine sur hématocrite définissant la CCMH).

Valeurs usuelles

Les agglutinines froides sont recherchées et titrées par un test de Coombs direct (voir Fiche « Coombs ») :

- ▶ Valeur seuil > 1/64.

Clinique

Maladies virales

Des agglutinines froides peuvent être produites au cours des infections à EBV ou à CMV sans avoir de traduction clinique. Elles constituent l'un des signes biologiques de la pneumonie à mycoplasme.

Maladie des agglutinines froides

La maladie chronique des agglutinines froides est une anémie due à la production, par les lymphocytes B, d'autoanticorps froids en grandes quantités. Elle se traduit par une acrocyanose provoquée par le froid, due

à l'agglutination des globules rouges dans les capillaires cutanés, et par des poussées hivernales d'hémolyse. Elle est presque toujours liée à une prolifération lymphocytaire B de bas grade.

Des formes aiguës s'observent chez l'enfant de moins de 5 ans, après une primo-infection à EBV, une infection à CMV ou à mycoplasme. Elles peuvent être sévères mais guérissent généralement sans séquelle.

Agglutinines irrégulières *voir* Recherche d'agglutinines irrégulières (RAI)

ALAT *voir* Transaminases

Albumine

Synthétisée par le foie, la sérum-albumine sert de transporteur à de nombreux ligands (bilirubine, calcium, hormones, vitamines, médicaments, etc.) et joue un rôle capital dans le maintien de la pression oncotique du plasma. C'est de loin la protéine la plus abondante dans le sérum (60 % des protéines sériques).

Objectifs du dosage

- Faire la preuve d'une hémococoncentration en cas de perte de poids, d'hypotension, devant la constatation d'un pli cutané, d'une sécheresse des muqueuses.
- Rechercher une hémodilution en cas de dégoût de l'eau, de prise de poids, d'œdèmes.
- En fonction de la concentration d'albumine, corriger la valeur d'une calcémie (*voir* Fiche « Calcium ») ou la valeur du trou anionique, normalement constitué pour les deux tiers par la forme anionique de l'albumine (*voir* Fiche « Ionogramme »).
- Rechercher une insuffisance hépatocellulaire lors de la surveillance d'une maladie chronique du foie.
- Diagnostiquer un syndrome néphrotique après la découverte d'une protéinurie.
- Faire le bilan d'une maladie inflammatoire intestinale.

Valeurs usuelles

Chez l'adulte et l'enfant de plus d'un an : 40 à 50 g/L (650 à 800 $\mu\text{mol/L}$).

Clinique

Hypoalbuminémies

Une hypoalbuminémie est un excellent signe d'**hémodilution**. Sinon, elle témoigne soit d'une insuffisance de synthèse, soit d'une exagération des pertes protidiques.

Insuffisances de synthèse ou d'apports

La synthèse hépatique de l'albumine est très sensible à toute altération hépatique. Aussi l'hypoalbuminémie est-elle, avec l'abaissement des facteurs du complexe prothrombine, le meilleur signe d'une insuffisance hépatocellulaire. Le degré d'hypoalbuminémie en précise la gravité.

Une insuffisance hépatocellulaire se reconnaît à une hypoalbuminémie avec des transaminases élevées, une chute du TP et du facteur V, un rapport ALAT/PAL > 5.

L'hypoalbuminémie est parfois due à une insuffisance d'apport en acides aminés (dénutrition), s'intégrant dans un tableau polycarentiel. C'est rare en Occident.

Pertes d'albumine

Syndromes néphrotiques

Les pertes urinaires d'albumine caractérisent le syndrome néphrotique. Défini par une albuminémie < 30 g/L et une protéinurie > 3 g par jour (50 mg/kg par jour chez l'enfant), un syndrome néphrotique est facile à reconnaître. L'électrophorèse des protéines a un aspect en double bosse avec élévation des α_2 -globulines, des β -globulines et diminution des γ -globulines. À la baisse de l'albumine s'associe une hyperlipidémie avec une cholestérolémie de l'ordre de 3 à 5 g/L (8 à 13 mmol/L), dont l'importance est inversement corrélée avec celle de la diminution de l'albuminémie.

Les syndromes néphrotiques de l'enfant sont dus principalement à une « néphrose lipoïdique » ou glomérulonéphrite à lésions glomérulaires minimes (ou à une hyalinose segmentaire et focale). Chez l'adulte, la cause la plus fréquente de syndrome néphrotique est la glomérulonéphrite extramembraneuse.

Un syndrome néphrotique comporte un risque de thromboses veineuses lié en partie à la fuite urinaire de l'antithrombine et de la protéine S qui accompagne celle de l'albumine. Ce risque devient difficile à gérer lorsque l'albuminémie est < 20 g/L.

Portrait biologique d'un syndrome néphrotique :

- protéinurie > 3 g/24 h ou 50 mg/kg par jour ;
- hypoprotidémie < 60 g/L ;
- hypoalbuminémie < 30 g/L ;
- cholestérolémie > 8 mmol/L.

Entéropathies exsudatives

Les fuites digestives d'albumine caractérisent les entéropathies exsudatives. L'hypoalbuminémie s'accompagne d'une baisse des immunoglobulines, de la transferrine et de la céruléoplasmine. Des entéropathies

exsudatives sont dues soit à une altération de l'épithélium intestinal, soit à une obstruction lymphatique.

Toutes les maladies inflammatoires intestinales (Crohn, RCH), la maladie de Whipple, les entérites virales (VIH) ou parasitaires (giardiase), la maladie des chaînes alpha altèrent l'épithélium intestinal.

L'obstruction lymphatique peut être due à un cancer digestif ou pancréatique, une carcinose péritonéale, une méésentérite rétractile. La lymphangiectasie intestinale primitive (maladie de Waldmann) frappe les enfants et les adultes jeunes ; elle se révèle par des lymphoedèmes et une diarrhée.

Pertes cutanées

Des pertes d'albumine peuvent être dues à des brûlures étendues, des escarres.

Hyperalbuminémie

L'hyperalbuminémie ne reconnaît qu'une seule cause, l'hémoconcentration.

Albumine urinaire voir Microalbuminurie et Protéinurie

Alcool (éthanol)

L'alcool est responsable d'intoxications aiguës, pas toujours évidentes, que le dosage de l'éthanol aide à reconnaître.

Le dosage est effectué soit selon la méthode de Cordebard (arrêté du 27 septembre 1972), soit par chromatographie en phase gazeuse (arrêté du 6 mars 1986), soit encore par méthode enzymatique un peu moins sensible que les précédentes mais rapide et plus simple. Cette dernière n'est réglementairement valable que si le biologiste qui la pratique est expert devant les tribunaux.

Objectifs du dosage

- Dépister une intoxication alcoolique aiguë.

Le dosage de l'éthanol — d'un grand intérêt en pratique médicale d'urgence — mériterait d'être demandé plus souvent.

Précautions de prélèvement

5 mL de sang sur fluorure de sodium. En cas de prélèvement médicolegal, 20 mL répartis sur deux flacons scellés (l'un étant réservé à une éventuelle contre-expertise).

La peau ne doit pas être nettoyée à l'aide d'alcool, d'éther ou de teinture d'iode, mais avec un antiseptique en solution aqueuse.

Valeurs usuelles

- ▶ L'alcoolémie est nulle chez un sujet n'ayant pas absorbé d'alcool.
- ▶ Des valeurs < 0,30 g/L (6,5 mmol/L) sont considérées comme habituelles chez l'adulte dans notre pays.
- ▶ Maximum autorisé pour la conduite automobile : 0,50 g/L (10,8 mmol/L).

Facteur de conversion :

- $\text{g/L} \times 21,7 = \text{mmol/L}$.
- $\text{mmol/L} \times 0,046 = \text{g/L}$.

Clinique

Conduire en ayant une alcoolémie supérieure à 0,50 g/L est un délit.

L'absorption d'un litre de vin ordinaire ou de son équivalent en alcool élève l'alcoolémie à environ 1 g/L (21,7 mmol/L) dans l'heure qui suit.

Entre 1 et 3 g/L (21,7 et 65,15 mmol/L), les signes de l'ébriété sont plus ou moins marqués selon l'âge, le degré d'accoutumance, la prise éventuelle de médicaments et la susceptibilité individuelle.

Au-delà de 3 g/L (65,15 mmol/L), un coma alcoolique est possible, avec hypoglycémie ou acidocétose.

À retenir

Le degré alcoolique (titre) d'une boisson est le pourcentage d'éthanol pur contenu dans celle-ci. En pratique, 1 L de boisson alcoolisée contient autant de cL d'alcool pur que son titre en degrés (1 L de vin à 12° contient 12 cL d'alcool). La densité de l'alcool est de 0,8.

Il n'y a pas de « digestion » de l'alcool. Tout l'alcool bu est absorbé (principalement par le jéjunum) et passe intégralement dans le sang. L'alcoolémie maximale est atteinte en une demi-heure à jeun, en trois quarts d'heure si l'alcool est pris au cours d'un repas. La destruction de l'alcool est assurée à 90 % par le foie ; elle est lente, la diminution de l'alcoolémie étant de l'ordre de 0,15 g/h en moyenne, mais il existe de grandes variations individuelles.

Aldolase

Les aldolases, qui scindent le fructose-diphosphate en deux trioses-phosphates, sont présentes dans les tissus où se produit une glycolyse (ou une glycogénolyse), notamment les muscles (aldolase A), le foie (aldolase B), le cerveau (aldolase C). Dans le sérum, l'aldolase est majoritairement de type A : musculaire.

Objectifs du dosage

- Mettre en évidence une souffrance musculaire et préciser ainsi le diagnostic de myopathie ou de polymyosite.

Précautions de prélèvement

Prélever chez un sujet à jeun et au repos depuis au moins 30 minutes afin d'éviter les augmentations liées à l'activité musculaire. Les hématies étant riches en aldolases, la moindre hémolyse fausse le dosage.

Les corticoïdes augmentent l'aldolase sérique ($\times 2$) ; les œstrogènes la diminuent.

Valeurs usuelles

Variables selon les laboratoires.

- ▶ Chez l'adulte : 2 à 8 U/L avec la méthode recommandée par la Société française de biologie clinique (à 37 °C).
- ▶ Chez l'enfant :
 - avant 3 ans : 10 à 25 U/L ;
 - entre 3 et 10 ans : 5 à 15 U/L.

Clinique

L'activité aldolasique du sérum augmente dans des affections très diverses comme l'infarctus du myocarde, les cancers bronchiques, les hépatites aiguës, la trichinose, les anémies mégaloblastiques, mais leur dosage n'est pas utilisé dans ces pathologies.

Myopathies

L'aldolase est particulièrement élevée (plus de 10 fois la normale), dans la myopathie de Duchenne ou dystrophie musculaire de Duchenne (DMD). La maladie, due à l'absence de dystrophine, est récessive liée à l'X. Elle

débute à l'âge de 2-3 ans par des chutes traduisant la faiblesse des muscles des membres inférieurs et se traduit ensuite par l'atteinte progressive des muscles squelettiques, une scoliose, une atteinte cardiaque et respiratoire. Le diagnostic est porté sur la biopsie musculaire qui objective l'absence de dystrophine et sur la mise en évidence d'anomalies du gène *DMD*. Les aldolases peuvent être augmentées chez les mères conductrices.

L'élévation de l'aldolase est moins marquée dans la maladie de Landouzy-Déjerine, ou dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale, maladie familiale à transmission autosomique dominante se traduisant par une faiblesse des muscles du visage et de la ceinture scapulaire qui diminue la mobilité faciale (souffler, siffler, fermer les yeux est difficile) et projette les épaules en avant, faisant saillir les scapulas. L'importance de l'atteinte varie beaucoup d'une personne à l'autre (pénétrance incomplète). Le diagnostic repose sur la mise en évidence d'un raccourcissement du bras long du chromosome 4 lié à une délétion de fragments répétés.

Myosites

L'activité aldolasique est également augmentée au cours des atteintes dys-immunitaires des muscles striés, polymyosites, dermatomyosites et myopathies à inclusions. Ces affections se manifestent par un déficit moteur douloureux des ceintures avec en outre, en cas de dermatomyosite, un érythème péri-orbitaire en lunette, un érythème squameux de la sertissure des ongles. Le dosage de l'aldolase permet de suivre l'évolution sous traitement.

Dans les affections musculaires, l'élévation des aldolases est parallèle à celle de la créatine phosphokinase (CPK) dont le dosage est plus courant (*voir* Fiche « Créatine kinase ou créatine phosphokinase »).

Aldostérone

Sécrétée par la zone glomérulée de la corticosurrénale, l'aldostérone augmente la réabsorption tubulaire du sodium, provoque une excrétion urinaire de potassium et d'ions hydrogène. Elle participe ainsi à la régulation de la TA et c'est à ce titre qu'elle est dosée.

Sa sécrétion est sous la dépendance du système rénine-angiotensine (SRA) : son dosage est donc couplé à celui de la rénine.

Objectifs du dosage

- Rechercher la cause d'une hypertension artérielle, surtout si elle s'accompagne d'une hypokaliémie. L'aldostérone est l'« hormone de l'hypertension ».
- Préciser le diagnostic biologique d'une insuffisance surrénale.

Précautions de prélèvement

Vérifier que le patient a bien suivi le régime prescrit, normosodé (natriurèse < 150 mmol) et enrichi en potassium (kaliémie > 3,6 mmol/L).

S'assurer de l'arrêt des bêtabloquants depuis 1 semaine, des diurétiques, des IEC et des ARAII depuis 15 jours, des diurétiques anti-aldostérone depuis 6 semaines.

Réaliser deux prélèvements de 5 mL de sang sur héparine ou EDTA : le premier à 8 h du matin, sur un sujet couché au moins depuis 1 heure ; le second après 1 heure de déambulation. Demander que soient dosées aldostérone et rénine plasmatiques dans les deux prélèvements.

Valeurs usuelles

À titre indicatif.

- ▶ En moyenne, en régime normosodé (natriurèse > 100 mEq par jour) :
 - sujet couché : 20 à 140 pg/ml (55 à 380 pmol/L) ;
 - sujet debout : 60 à 200 pg/ml (145 à 540 pmol/L).
- ▶ Dans les urines : 2 à 18 μ g/24 h (pour une créatininurie comprise entre 7 et 30 mmol/24 h).
- ▶ Rénine active :
 - sujet couché : 10 à 25 pg/ml ;
 - sujet debout : 15 à 40 pg/ml.

Clinique

Hyperaldostéronismes

Hyperaldostéronismes primaires (aldostérone élevée, rénine basse)

Bien que rare (au plus 1 % des hypertensions), l'hyperaldostéronisme primaire est recherché devant une hypertension artérielle avec hypokaliémie ($< 3,6$ mmol/L), alcalose et kaliurèse conservée (> 30 mmol/24 h), éventuellement devant une hypertension sans hypokaliémie mais d'emblée sévère résistant au traitement, ou précoce apparue avant 40 ans.

Si l'aldostérone est augmentée (aldostéronémie > 180 pg/ml ou 500 pmol/L et/ou aldostéronurie > 23 μ g/24 h ou 63 nmol/24 h) et la rénine basse (moins de 10 pg/ml en position couchée), le diagnostic d'hyperaldostéronisme primaire est très probable. L'autonomie de la production d'aldostérone est confirmée par l'augmentation du rapport aldostérone sur rénine (AP/ARP). Ce rapport diffère d'une technique de dosage à l'autre. (Se renseigner auprès du laboratoire.)

L'hyperaldostéronisme primaire peut être dû à un adénome unilatéral de la corticosurrénale (syndrome de Conn) curable par la chirurgie, ou à une hyperplasie stimulable et freinable des deux glandes surrénales, relevant d'un traitement médical. La distinction entre adénome et hyperplasie est difficile, assurée par des services spécialisés au moyen de tests dynamiques et d'examen d'imagerie spécifiques.

Hyperaldostéronismes secondaires (aldostérone élevée, rénine élevée)

Une aldostérone augmentée et une rénine élevée stimulable par l'orthostatisme traduisent un hyperaldostéronisme secondaire. Les hyperaldostéronismes secondaires sont bien plus nombreux que les hyperaldostéronismes primaires et sont dus à une hypovolémie (déplétion sodée, hypoalbuminémie, insuffisance cardiaque, cirrhose ascitique). L'aldostérone n'est pas dosée dans ces situations.

Si un hyperaldostéronisme secondaire est détecté dans le cadre d'une hypertension artérielle, il faut rechercher :

- un excès de diurétique et de restriction sodée ;
- une hypertension rénovasculaire par sténose de l'artère rénale (athéromateuse ou fibreuse) ;
- exceptionnellement, une tumeur rénale productrice de rénine.

Syndrome de Bartter

Ce syndrome, lié à une anomalie génétique de la réabsorption du chlore dans l'anse de Henlé, se caractérise par une hypokaliémie avec alcalose, une rénine et une aldostérone élevées. Dans sa forme classique, il se traduit par

une polyuro-polydypsie dès l'enfance, une hypotension, un retard statural, une surdité (type IV), une hypocalcémie (type V) dans certains cas. Le diagnostic est porté sur la mise en évidence d'anomalies de gènes codant les protéines impliquées dans la réabsorption du chlore dans la branche ascendante de l'anse de Henlé.

Hypoaldostéronismes

Insuffisances corticosurrénales (aldostérone basse, rénine élevée)

Une diminution de l'aldostéronémie avec rénine élevée s'observe dans les insuffisances surrénales lentes (maladie d'Addison), où l'aldostérone est inférieure à 10 pg/ml en position couchée. L'hypoaldostéronisme n'est pas strictement nécessaire au diagnostic biologique qui repose sur l'association d'une hypocortisolémie et d'une élévation de l'ACTH.

L'aldostérone est normale dans les insuffisances surrénales d'origine haute, hypophysaire.

Pseudo-hyperaldostéronisme (aldostérone basse, rénine basse)

Lorsque l'aldostérone est basse, la rénine effondrée et que néanmoins s'observent des signes d'hyperminéralocorticisme (pseudo-hyperaldostéronisme), il faut rechercher une activité minéralocorticoïde due à une autre hormone que l'aldostérone. Ce peut être le cortisol (syndrome de Cushing) ou la déoxycorticostérone (tumeur sécrétrice de DOC) qui ont tous deux un effet « aldostérone-like ».

Il peut s'agir aussi d'une intoxication par l'acide glycyrrhizinique (contenu dans la réglisse et les boissons sans alcool), qui bloque la transformation de cortisol actif en cortisone inactive.

À retenir

- Aldostérone haute, rénine basse = hyperaldostéronisme primaire :
 - par adénome unilatéral de la corticosurrénale (Conn) ;
 - par hyperplasie bilatérale des corticosurrénales.
- Aldostérone haute, rénine haute = hyperaldostéronisme secondaire :
 - par hypovolémie ;
 - par sténose de l'artère rénale.
- Aldostérone basse, rénine haute = insuffisance corticosurrénale.
- Aldostérone basse, rénine basse = pseudo-hyperaldostéronisme :
 - par effet « aldostérone-like » des corticoïdes (Cushing), de la réglisse ;
 - par tubulopathie : syndrome de Liddle.

Alpha-1-antitrypsine

Cette glycoprotéine, synthétisée par le foie, est un inhibiteur de l'élastase libérée dans les poumons par les granulocytes neutrophiles lors des infections et tendant à détruire les alvéoles pulmonaires. L' α_1 -antitrypsine protège donc les poumons.

Objectifs du dosage

Rechercher un déficit en α_1 -antitrypsine :

- en cas d'emphysème familial, de maladie hépatique mal expliquée ;
- chez les enfants et les parents asymptomatiques d'un patient déficitaire en α_1 -antitrypsine.

Le déficit en α_1 -antitrypsine est parfois reconnu à l'électrophorèse standard des protéines devant l'absence d' α_1 -globulines (l' α_1 -antitrypsine représente 90 % des α_1 -globulines plasmatiques).

Précautions de prélèvement

Prélever en dehors de toute infection qui augmenterait la concentration d' α_1 -antitrypsine.

Valeurs usuelles

- ▶ 0,9 à 2 g/L (dans le sérum).
- ▶ Valeurs seuil :
 - < 0,5 g/L (11 μ mol/L) en néphélométrie ;
 - < 0,8 g/L en immunodiffusion radiale.

Clinique

Déficits en α_1 -antitrypsine

Une concentration d' α_1 -antitrypsine inférieure à 0,8 g/L accroît le risque de survenue d'un emphysème, surtout en cas de facteurs de risques associés (tabac). Elle implique de rechercher un variant de l'enzyme. Cette recherche s'effectue dans des centres spécialisés soit par phénotypage soit par génotypage (seul moyen de reconnaître des allèles nuls).

L' α_1 -antitrypsine comporte en effet plus de 100 variants, initialement classés en fonction de leur mobilité électrophorétique : F (*fast*), M (*medium*), S (*slow*) et Z (très lent). Ces variants dépendent du système génétique dit Pi (pour *Protease inhibitor*) dont la transmission est autosomique codominante (comme pour les groupes sanguins).

L'allèle normal est l'allèle M et l'homozygotie MM est rencontrée, en France, dans 90 % de la population générale. Elle correspond à un taux normal d' α_1 -antitrypsine. Deux allèles déficitaires sont les plus fréquemment rencontrés : l'allèle S (7 % des Européens) et l'allèle Z (3 %).

Mutation S

La mutation S est la plus commune. Elle entraîne chez les homozygotes Pi*SS une diminution de moitié de la concentration d' α_1 -antitrypsine sans trouble apparent mais avec un risque accru d'emphysème.

Mutation Z

La mutation Z est plus sévère : l' α_1 -antitrypsine est effondrée (< 0,30 g/L ou 5 μ mol/L, voire nulle) chez les homozygotes Pi*ZZ ou les hétérozygotes composites Pi*ZS, et le risque d'un emphysème pulmonaire avant 40 ans est important. La mutation empêche la sécrétion d' α_1 -antitrypsine des hépatocytes vers le plasma. L' α_1 -antitrypsine s'accumule dans les hépatocytes où elle est visible sous la forme de volumineux granules PAS⁺.

Chez 20 % environ des enfants homozygotes ZZ, cette accumulation provoque une hépatite cholestatique néonatale qui peut évoluer, dans un tiers des cas, vers une cirrhose avant l'âge de 20 ans nécessitant une transplantation hépatique à l'adolescence.

Augmentations de l' α_1 -antitrypsine

Inflammations

L' α_1 -antitrypsine fait partie des « protéines de l'inflammation ». Une infection, une inflammation peuvent donc masquer un déficit modéré.

Entéropathies exsudatives

Dans les entéropathies exsudatives, la clairance fécale de l' α_1 -antitrypsine est augmentée (> 10 mL par 24 heures) proportionnellement aux pertes protéiques. Sa mesure est parfois utilisée pour suivre l'évolution de ces affections (voir fiche albumine).

Alpha-fœtoprotéine (AFP)

Premier marqueur tumoral à avoir été découvert, l'alpha-fœtoprotéine (AFP) est une glycoprotéine du sérum fœtal (d'où son nom) qui disparaît à la naissance. Sa réapparition dans le sérum marque les cancers du foie et du testicule. Au cours de la grossesse, l'augmentation de la concentration de l'AFP indique une malformation fœtale du tube neural. Sa diminution est utilisée pour dépister une trisomie 21.

Objectifs du dosage

- Dépister et suivre des carcinomes hépatocellulaires, des tumeurs testiculaires germinales.
- Surveiller la grossesse d'une femme de plus de 35 ans, diabétique ou dont l'histoire familiale comporte des avortements à répétition.
- Faire le diagnostic anténatal d'une trisomie 21.

Valeurs usuelles

- ▶ Chez l'adulte : < 10 ng/mL (ou 8 UI/ml).
- ▶ Chez l'enfant : 10 000 à 100 000 ng/ml à la naissance. Décroissance très rapide en quelques semaines. Les taux de l'adulte sont atteints à la fin de la première année.
- ▶ Chez la femme enceinte :
 - entre 15 et 18 SA : entre 34 et 58 ng/ml (28 et 48 UI/ml) ;
 - à la 34^e semaine : 200 ng/ml (160 UI/ml) ;
 - dans le liquide amniotique, la concentration maximum est atteinte vers la 15^e semaine (20-50 µg/ml).

Facteur de conversion :

- 1 UI = 1,12 ng.

Clinique

Carcinome hépatocellulaire (CHC)

L'AFP est un marqueur de carcinome hépatocellulaire.

Ce cancer se développe exceptionnellement dans un foie sain : il complique neuf fois sur dix une cirrhose. Au cours de la surveillance d'une cirrhose, une concentration d'AFP supérieure à 400 ng/ml en présence d'un nodule hépatique détecté en échographie affirme le diagnostic de CHC. L'AFP a une médiocre sensibilité (dans 40 % des CHC, l'AFP est inférieure à 200 ng/ml) ; aussi ce dosage est-il abandonné par certains

auteurs. En tout cas, il ne doit pas être utilisé seul mais toujours couplé à l'échographie.

Après exérèse de la tumeur, la normalisation en moins de 30 jours de l'AFP (< 10 ng/mL) est gage d'efficacité. Le seuil de récurrence clinique est de 100 ng/ml.

Chez l'enfant atteint de tyrosinémie de type 1, le dosage de l'AFP peut être élevé en l'absence de tout cancer. L'AFP ne permet pas de dépister les carcinomes hépatocellulaires qui constituent la complication la plus redoutable de cette maladie.

Cancers du testicule

L'AFP est avec les β -hCG et les LDH, l'un des trois marqueurs des tumeurs germinales testiculaires (95 % des cancers du testicule). Les tumeurs germinales testiculaires comprennent :

- des séminomes (tumeurs germinales séminomateuses, TGS) ;
- des tumeurs germinales non séminomateuses (TGNS) : choriocarcinomes, tératomes, etc.

Les tumeurs non séminomateuses du testicule se caractérisent par des élévations de l'AFP supérieures à 200-400 ng/mL. Le dosage régulier de l'AFP (ainsi que des β -hCG et de la LDH) est un élément du suivi des cancers traités, que ce soit par chirurgie seule, chimiothérapie ou radiothérapie. Après orchidectomie, l'AFP doit revenir à la normale (demi-vie de l'AFP : 5 à 7 jours). Une élévation persistante indique la présence de métastases (micro- ou macroscopiques).

Les séminomes purs (composés d'un seul contingent cellulaire séminomateux) ne sécrètent pas d'AFP.

Autres cancers

L'AFP est élevée (généralement de façon modérée) dans de nombreux cancers : tératocarcinomes ovariens surtout mais aussi métastases hépatiques, cancers du pancréas, de l'estomac ou des bronches.

Dépistage des malformations fœtales au cours de la grossesse

L'AFP a longtemps été utilisée comme marqueur de malformations du tube neural (anencéphalie, spina bifida aperta). Ces anomalies provoquent une *augmentation* de l'AFP modérée (2 ou 3 N) dans le sérum maternel, très importante dans le liquide amniotique. Son dosage est aujourd'hui supplanté par l'échographie.

En cas de trisomie 21 (syndrome de Down), la concentration d'AFP est diminuée ainsi que celle de l'estriol non conjugué, tandis que la fraction libre d'hCG augmente. Le dosage de ces marqueurs entre la 15^e et

la 18^e semaine d'aménorrhée confronté aux résultats de l'échographie (à la recherche d'une augmentation de clarté nucale) permet d'évaluer le risque de trisomie. Ce risque est calculé grâce à un logiciel prenant en compte, outre les valeurs trouvées, l'âge de la femme, son poids, le tabagisme. Lorsqu'il est égal ou supérieur à 1/250, une amniocentèse est proposée.

Une diminution de l'AFP peut également faire suspecter une toxémie, un retard de croissance ou une tumeur placentaire.

Amibiase

Cette parasitose strictement humaine due à *Entamoeba histolytica* se contracte surtout dans les pays tropicaux où elle est très fréquente. C'est une « maladie des mains sales ».

Clinique

La « dysenterie amibienne » se caractérise par une diarrhée banale sans fièvre, des douleurs abdominales avec épreinte et ténésme rectal. Les selles sont afécales, glairo-sanglantes, « crachats rectaux ».

L'évolution est rapidement favorable grâce au traitement, Des troubles fonctionnels intestinaux succèdent parfois à l'amibiase aiguë.

Il est rare que se produise une dissémination vers le foie. L'amibiase hépatique se traduit par une fièvre élevée à 40 °C et une hépatomégalie douloureuse. Abcédée, elle est visible en échographie. Une pleuropneumopathie de la base droite par contiguïté peut la compliquer.

Diagnostic

Examen parasitologique des selles

L'examen microscopique, sur platine chauffante, de selles venant d'être émises au laboratoire permet de déceler les formes « *histolytica* » (*E. histolytica histolytica*), mobiles en une seule direction, contenant des hématies plus ou moins digérées (hématophages), pathogènes, et de les distinguer des formes « *minuta* » (*E. histolytica minuta*), mobiles par pseudopodes et non hématophages, rencontrées chez les porteurs sains ou en cas d'amibiase insuffisamment traitée.

Sur des selles plus tardives, des techniques de concentration permettent de rechercher la présence de kystes. La distinction entre kystes d'*E. histolytica* et d'*E. dispar*, espèce très proche mais non pathogène, peut se faire au moyen d'anticorps monoclonaux spécifiques.

Sérologie

Le diagnostic sérologique de l'amibiase qui utilise plusieurs techniques (immunofluorescence indirecte, hémagglutination, agglutination de particules de latex, ELISA) est de grande valeur dans les localisations extra-intestinales car, à ce stade tardif, *Entamoeba histolytica* n'est retrouvée dans les selles qu'une fois sur dix et très rarement dans le liquide de ponction d'un abcès amibien. Les anticorps apparaissent précocement à des titres significatifs. Leur diminution est gage de guérison, leur remontée signe de rechute.

Ce sérodiagnostic est sans intérêt dans les formes intestinales, peu productrices d'anticorps.

Aminosides

Les aminosides sont des antibiotiques bactéricides perturbant la synthèse protéique des bactéries en se fixant sur le ribosome 30 S, ce qui bloque la traduction de l'ARN. Ils comprennent l'amikacine, la gentamicine, la nétilmicine, la tobramycine.

Spectre bactérien

Les aminosides sont actifs contre :

- les bacilles Gram⁻ : entérobactéries (dont *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* sp.) ;
- les bacilles Gram⁺, comme *Listeria monocytogenes* ;
- certains coques Gram⁺, essentiellement les staphylocoques méthicillinsensibles.

Ils sont inactifs sur les streptocoques, les méningocoques, les anaérobies.

Pharmacocinétique

Les aminosides produisent une bactéricidie rapide concentration-dépendante. Ils exercent un effet post-antibiotique se traduisant par une persistance de l'effet bactéricide durant plusieurs heures après la disparition de l'antibiotique.

Leur volume de distribution est faible avec une diffusion médiocre dans le LCR, les voies respiratoires supérieures. Ils ne sont pas métabolisés et éliminés sous forme inchangée dans les urines. La demi-vie d'élimination est d'environ 2 heures lorsque la fonction rénale est normale.

Les concentrations dans le rein et l'oreille interne sont très supérieures aux concentrations plasmatiques ; d'où une néphrotoxicité rénale (réversible) et auditive (irréversible et inappareillable).

Surveillance du traitement

Les aminosides sont administrés en une dose unique journalière par perfusion IV de 30 minutes, pour une durée initiale inférieure à 5 jours — au-delà de ce délai, risque augmenté de toxicité rénale et auditive.

Leur concentration plasmatique est mesurée :

- au pic (C_{max}), 30 minutes après la fin de la perfusion, ce qui permet d'évaluer l'efficacité bactéricide ;
- à la vallée (C_{min}), après 48 heures au moins de traitement, ce qui permet d'évaluer la toxicité.

L'effet thérapeutique est maximal si le rapport C_{max}/CMI \geq 8 à 10 (les pics de concentration doivent être au moins à 10 fois la CMI).

- Le dosage de la concentration maximale est conseillé après la première injection en cas d'infection grave.
- Celui de la concentration résiduelle est recommandé en cas de traitement de plus de 5 jours.

Objectifs de concentration

Les objectifs de concentration sont les suivants (dose unique journalière) :

- pour gentamicine, netilmicine, tobramycine :
 - pic (C_{max}) : 30 à 40 mg/L ;
 - vallée (C_{min}) : < 0,5 mg/L ;
- pour amikacine :
 - pic (C_{max}) : 60 à 80 mg/L ;
 - vallée (C_{min}) : < 2,5 mg/L.

Ammoniaque plasmatique – Ammonium

L'ammoniaque prend naissance au cours de la désamination des protéines dans l'intestin et les muscles. Elle est incorporée dans de la glutamine qui assure son transport vers le foie. Dans le foie, la glutamine est transformée en urée (cycle de Krebs de l'urée), ce qui permet d'éliminer l'ammoniaque. Au pH du sang, l'ammoniémie est à 98 % sous forme ionisée NH_4^+ ; l'ammoniaque (NH_3) ne représente que 2 %.

Objectifs du dosage

Rechercher une hyperammoniémie toxique en cas :

- de grande insuffisance hépatocellulaire ;
- d'hémorragies dues à une hypertension portale ;
- devant une enzymopathie du cycle de l'urée.

Précautions de prélèvement

Le sang, artériel ou veineux, recueilli sur anticoagulant (pas d'héparinate d'ammonium), en évitant toute hémolyse, doit être transporté dans la glace au laboratoire. Le dosage est réalisé dans la demi-heure qui suit. Éviter tout contact avec la fumée de tabac qui contient des quantités importantes de NH_4^+ et les contaminations par la sueur.

Valeurs usuelles

- ▶ Sang veineux :
 - chez l'enfant et l'adulte : 15 à 40 $\mu\text{mol/L}$ (0,3 à 0,7 mg/L) ;
 - chez le nourrisson : 40 à 60 $\mu\text{mol/L}$;
 - chez le nouveau-né : 40 à 100 $\mu\text{mol/L}$.
- ▶ Les valeurs obtenues sur sang artériel ou capillaire sont plus élevées que celles obtenues avec du sang veineux (+ 25 %).
- ▶ L'ammoniaque est toxique pour le cerveau lorsque sa concentration sanguine excède 50 $\mu\text{mol/L}$.

Facteur de conversion :

- $\text{mg/L} \times 58,7 = \mu\text{mol/L}$.
- $\mu\text{mol/L} \times 0,017 = \text{mg/L}$.

Clinique

Insuffisances hépatocellulaires et hypertension portale

L'hyperammoniémie est le fait des grandes insuffisances hépatocellulaires de la phase terminale des cirrhoses ou des hépatites graves, virales ou toxiques.

La seconde cause d'hyperammoniémie est l'hémorragie digestive secondaire à une hypertension portale. Dans ce cas, les protéines du sang présent dans l'intestin sont transformées en ammoniacque par la flore bactérienne. L'ammoniacque passe directement dans la grande circulation à la faveur des anastomoses porto-caves créées par l'hypertension portale, court-circuitant le foie et le mettant hors d'état de prélever l'ammoniacque dans la veine porte pour la détoxifier. L'hyperammoniémie, qui peut être très élevée (200 à 300 $\mu\text{mol/L}$), entraîne une encéphalopathie hépatique.

Enzymopathies du cycle de l'urée

Ces affections héréditaires résultent d'un déficit génétique en l'une des six enzymes du cycle de l'urée, dont le plus fréquemment rapporté (1 sur 100 000 naissances) est le déficit en ornithine carbamyltransférase (OCT). Leur transmission est autosomique récessive, sauf pour le déficit en OCT de transmission partiellement dominante liée à l'X.

Elles se révèlent dans la période néonatale par une encéphalopathie hyperammonémique (léthargie, refus de téter, perte de conscience), d'évolution souvent fatale.

Dans l'enfance, elles se traduisent par des épisodes d'anorexie, de dégoût des protéines, des déficits moteurs transitoires, une confusion ou des troubles du comportement accompagnés de vomissements.

Chez l'adulte, elles sont évoquées devant une encéphalopathie mal expliquée avec des marqueurs hépatiques normaux et d'une hyperammoniémie associée à une alcalose respiratoire (l'ammoniacque déprime les centres respiratoires).

Le diagnostic est précisé par une chromatographie des acides aminés sanguins et urinaires, le dosage de l'acide orotique urinaire. La recherche en biologie moléculaire de la mutation du gène codant l'enzyme déficient se fait dans le sang (ADN) et sur une biopsie cutanée (ARN).

Ammoniaque urinaire

L'ammoniogenèse rénale est la voie prédominante d'excrétion des protons H^+ (deux tiers du débit urinaire des ions H^+). L'ammoniac NH_3 est formé dans la cellule tubulaire distale à partir de la glutamine. Il diffuse dans la lumière tubulaire où il fixe les ions H^+ sécrétés par la cellule tubulaire proximale. Les cations NH_4^+ ainsi formés sont éliminés dans les urines.

Objectifs du dosage

L'ammoniurie est dosée, en même temps que les autres paramètres de l'équilibre acido-basique (bicarbonates, acidité titrable, pH urinaire, etc.), lors d'une épreuve d'acidification des urines, après charge en chlorure d'ammonium *per os* (0,1 g/kg de poids) ou chlorhydrate d'arginine par voie veineuse pratiquée en un ou trois jours dans des services spécialisés pour préciser le diagnostic d'acidose tubulaire rénale.

L'ammoniurie étant difficile à doser elle est plus souvent approchée par la mesure du **trou anionique urinaire** car le principal cation indosé dans l'urine est l'ammonium NH_4^+ , qui est *excrété avec le chlore* sous forme de $NH_4^+ Cl^-$. Normalement, dans les urines, la mesure du chlore reflète donc celle de NH_4 .

Le trou anionique urinaire est calculé ainsi :

$$\text{Trou anionique urinaire (TAU)} = (Na^+ + K^+) - Cl^-$$

Si le rein répond normalement à une acidose métabolique par une augmentation de la synthèse de NH_4 alors $(Na^+ + K^+) < Cl^-$, le trou anionique urinaire est négatif. S'il est positif, c'est que le rein produit insuffisamment d'ammoniaque, c'est qu'il existe une acidose tubulaire rénale.

Précautions de prélèvement

Les urines doivent être recueillies sous HCl décinormal.

Valeurs usuelles

- ▶ Ammonium urinaire : 1 mmol/kg/24 h.
- ▶ Trou anionique urinaire négatif.

Clinique : diminutions de l'ammoniurie → acidoses tubulaires rénales

Les acidoses tubulaires se caractérisent par une acidose métabolique hyperchlorémique. On en distingue quatre : l'acidose tubulaire proximale (type II), l'acidose tubulaire distale classique (type I) et l'acidose tubulaire distale hyperkaliémique (type IV), et une forme mixte (type III) très rare. L'ammoniurie est diminuée — le trou anionique urinaire est positif — dans les deux acidoses tubulaires distales : de type IV hyperkaliémique surtout, de type I classique à un moindre degré.

Acidose tubulaire distale de type I (AT1)

Elle est due à un déficit de sécrétion des protons H^+ dans le tube distal et se caractérise par l'impossibilité d'acidifier les urines au-dessous d'un pH de 5,5.

Chez l'enfant, l'AT1 peut être secondaire à une uropathie obstructive mais elle est plus souvent génétique, liée à des mutations de différents gènes intervenant dans les cellules du tubule distal. La plupart de ces formes se transmettent de façon autosomique récessive, dues à des mutations de gènes s'exprimant également dans l'oreille interne ; une surdité peut donc être présente. Les formes dominantes sont plus rares, ne s'accompagnent pas de surdité mais parfois d'une ovalocytose. La maladie se manifeste par des troubles digestifs, un retard staturopondéral.

Chez l'adulte, l'AT1 s'observe au cours de maladies auto-immunes (Sjögren, CBP, etc.). Elle se révèle par une lithiase urinaire, une néphrocalcinose, une ostéomalacie.

La séméiologie biologique associe une bicarbonatémie effondrée < 10 mmol/L, et une hypokaliémie habituelle. Une hypercalciurie — due à la libération du calcium par l'os sous l'effet de l'acidose — est la règle, accompagnée d'une hypocitraturie et favorisant les lithiases urinaires.

Acidose tubulaire distale de type IV (AT4)

Elle résulte d'un déficit combiné d'excrétion des ions H^+ et du potassium. Elle se caractérise par une hyperkaliémie persistante et une acidose métabolique modérée avec des bicarbonates autour de 18 mmol/L.

Elle peut être liée à un hypoaldostéronisme (l'aldostéronémie est basse) ou à une résistance à l'aldostérone (l'aldostéronémie est élevée).

L'hypoaldostéronisme est dû à une hyporéninémie (néphropathie diabétique, VIH), à une insuffisance surrénale primaire (maladie d'Addison).

Les résistances à l'aldostérone sont en général médicamenteuses (spironolactone, triamterène, amiloride, pentamidine, etc.).

À retenir

- Devant une acidose métabolique hyperchlorémique sans diarrhée, pensez acidose tubulaire rénale.
- Si le trou anionique urinaire est positif, évoquez une acidose tubulaire distale.
- Si celle-ci est de type IV, hyperkaliémique, elle est due soit à un déficit en aldostérone (hyporéninisme, insuffisance surrénale) soit à une résistance à l'aldostérone (Bactrim®, Pentacarinat®, Aldactone®, Modamine®, etc.).
- Si elle est de type I, hypokaliémique, avec des bicarbonates sanguins effondrés, un pH urinaire élevé et fixe, elle est souvent secondaire à un Sjögren (SSp) chez l'adulte, primitive chez l'enfant.

Androstènedione ($\Delta 4$ -androstènedione)

Cet androgène qui circule dans le sang sous forme libre, non liée aux protéines, a une clairance métabolique constante ; sa concentration plasmatique reflète exactement le taux de production. Il est d'origine surrénalienne chez l'homme, d'origine principalement ovarienne (2/3) mais aussi surrénalienne (1/3) chez la femme. C'est « l'androgène de l'ovaire ».

Objectifs du dosage

- Contribuer au diagnostic des hirsutismes en couplant le dosage de l'androstènedione à celui de la testostérone.

Précautions de prélèvement

Prélever de préférence au laboratoire ou transporter le prélèvement au laboratoire dans de la glace. Prélever le matin (cycle nyctéméral), plutôt au début du cycle (car les valeurs sont plus élevées en phase lutéale).

Valeurs usuelles

- ▶ Chez la femme : < 3 ng/mL (10 nmol/L).
- ▶ Après la ménopause : < 1 ng/mL (3 nmol/L).
- ▶ Chez l'homme : 0,5 à 3 ng/mL (1,7 à 10,5 nmol/L).

Les valeurs élevées à la naissance dans les deux sexes baissent jusqu'à devenir très faibles au cours de la première année et ne remontent qu'à la puberté, moment où elles atteignent celles de l'adulte.

Facteur de conversion :

- $\text{ng/mL} \times 3,5 = \text{nmol/L}$.
- $\text{nmol/L} \times 0,286 = \text{ng/mL}$.

Clinique : hirsutismes

- Si l'androstènedione est augmentée, l'hirsutisme est ovarien ou cortico-surrénalien.
- Si l'androstènedione est normale, l'hirsutisme est « idiopathique ».

Hirsutismes ovariens

Dans ce cas, la $\Delta 4$ -androstènedione est élevée (> 4 ng/mL), ainsi que la testostérone et la DHA libre.

Si la testostérone est > 2 ng/mL, il peut s'agir d'une tumeur ovarienne surtout si l'hirsutisme est apparu rapidement avec des signes de virilisation associés à une aménorrhée. C'est rare.

Si la testostérone est peu élevée, comprise entre 0,8 et 2 ng/mL, avec une LH plasmatique augmentée sans pic ovulatoire, l'hirsutisme est dû à une dystrophie ovarienne (ovaires polykystiques). Le diagnostic de cette maladie fréquente est probable si co-existent une spanioménorrhée ancienne et/ou des signes d'hyperandrogénie : séborrhée, acné, hirsutisme. L'échographie montre deux gros ovaires microkystiques.

Hirsutismes corticosurrénaux

Dans ce cas, le sulfate de déhydroépiandrostérone (SDHEA) est élevé ($> 3\ 600$ ng/mL).

Si la testostérone totale est > 2 ng/mL, une tumeur corticosurrénale (adénome ou corticosurrénalome) doit être recherchée par imagerie. En cas de tumeur, la DHA est souvent très élevée et s'accompagne de la sécrétion d'autres stéroïdes.

Si la testostérone est normale ou peu élevée, la DHA peu élevée, une hyperplasie surrénale congénitale à révélation tardive, parapubertaire, est évoquée. Elle est due :

- soit à un déficit congénital en 21-hydroxylase (se traduisant par une élévation de la 17-OH-progesterone, stimulable par le Synacthène® : voir Fiche « Progesterone (17-hydroxy-) »), cas le plus fréquent (75 % des cas) ;
- soit à un déficit en 11-hydroxylase (avec élévation du 11-désoxycortisol).

Le suivi des enfants traités pour hyperplasie surrénale congénitale s'effectue souvent en dosant l'androstènedione.

Hirsutismes idiopathiques

L'hirsutisme idiopathique est lié à une sensibilité exagérée du follicule pileux à des androgènes produits en quantité normale. Dans ce cas, la $\Delta 4$ -androstènedione plasmatique est normale ou modérément augmentée, et la testostérone est normale.

Le diagnostic peut être confirmé par la mesure du 3α -androstènediol, qui reflète l'activité de la 5α -réductase cutanée et dont l'élévation témoigne d'une consommation excessive d'androgènes par le follicule pilosébacé.

À retenir

- $\Delta 4$ -androstènedione > 4 ng/mL :
 - testostérone élevée > 2 ng/mL : tumeur ovarienne ;
 - testostérone peu élevée < 2 ng/mL : polykystose ovarienne.
- $\Delta 4$ -androstènedione > 4 ng/mL + DHEA élevée :
 - testostérone élevée > 2 ng/mL : tumeur corticosurrénale ;
 - testostérone peu élevée < 2 ng/mL : hyperplasie surrénale congénitale.
- $\Delta 4$ -androstènedione < 3 ng/mL + testostérone normale : hirsutisme idiopathique.

La $\Delta 4$ -androstènedione est fortement diminuée dans les insuffisances surrénales primaires (maladie d'Addison).

Antibiogramme (antibiogramme qualitatif d'orientation)

L'antibiogramme se donne pour objet de mesurer la sensibilité d'une bactérie aux antibiotiques. Indispensable lorsqu'une infection est tant soit peu sévère, l'antibiogramme ne doit pas être systématique. Dans beaucoup de cas, une antibiothérapie probabiliste fondée sur des critères épidémiologiques et adaptée au terrain permet un traitement précoce et efficace.

Concentration minimale inhibitrice d'un antibiotique (CMI)

La CMI d'un antibiotique est définie comme la plus faible concentration d'antibiotiques provoquant une inhibition de la croissance d'un inoculum bactérien de quelques milliers de bactéries (10^5 UFC/mL), visible à l'œil nu (en milieu liquide ou gélosé), après 24 heures d'étuve à 36 °C.

Pour déterminer cette inhibition de la croissance (bactériostase), l'inoculum est mis en présence de concentrations croissantes d'un antibiotique donné en progression géométrique de raison 2. Le milieu de culture (liquide ou solide) est le milieu de Mueller-Hinton à pH 7,2.

Cette méthode peut être réalisée en microplaques, ce qui permet son automatisation.

Antibiogramme standard, ou « méthode des disques »

Méthode

À partir de la culture bactérienne est réalisé un ensemencement en tapis (10^6 bactéries/ml) sur une boîte de Pétri contenant de la gélose de Mueller-Hinton, éventuellement additionnée de sang. Des disques imprégnés d'une dose définie d'antibiotique sont ensuite déposés à la surface de la gélose et le tout est placé à l'incubateur. À partir des disques, l'antibiotique diffuse dans la gélose, sa concentration étant d'autant plus faible que l'on s'éloigne du centre du disque.

Après 24 heures d'incubation à 37 °C, chaque disque est entouré d'une zone d'inhibition de la croissance bactérienne dont le diamètre est plus ou moins grand selon l'antibiotique considéré. Le diamètre de la zone indemne de colonie bactérienne, mesuré en millimètres, est relié de façon linéaire à la CMI : plus il est grand, plus la CMI est petite ; plus il est petit, plus la CMI est élevée.

Résultats

La souche bactérienne est ensuite qualifiée de sensible (S), intermédiaire (I) ou résistante (R), en comparant les CMI déduites de la mesure des différents diamètres d'inhibition avec des concentrations « critiques » retenues par le CA-SFM (Comité Antibiotiques de la Société française de microbiologie) en fonction de critères pharmacologiques (concentrations sériques et tissulaires obtenues avec des posologies usuelles) et bactériologiques (marqueurs de résistance).

Selon le Comité de l'antibiogramme de la Société française de microbiologie :

- une souche sensible est une souche pour laquelle la probabilité de succès thérapeutique est forte avec un traitement à la posologie recommandée dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) ;
- la CMI est < aux concentrations *in vivo*. Une souche résistante est une souche pour laquelle la probabilité d'échec thérapeutique est forte, quelle que soit la dose d'antibiotique utilisée ;
- la CMI est > aux concentrations *in vivo*. Une souche de sensibilité intermédiaire est une souche pour laquelle le succès thérapeutique est imprévisible. Cette catégorie intermédiaire est hétérogène ; elle regroupe des bactéries :
 - dont certaines sont dotées d'un mécanisme de résistance dont l'expression est faible *in vitro*, mais forte *in vivo* ;
 - et d'autres dotées d'un mécanisme de résistance dont l'expression est suffisamment faible pour qu'elles puissent être atteintes par une augmentation des doses par voie générale ou une concentration particulière de l'antibiotique *in situ*.

En somme, l'antibiogramme n'est qu'une prédiction de succès ou d'échec thérapeutique pour un antibiotique donné.

Automates

Aujourd'hui, les laboratoires utilisent de plus en plus des automates d'identification et d'antibiogramme. Ce sont des incubateurs-lecteurs capables à la fois de réaliser l'identification des bactéries et de déterminer leur résistance aux antibiotiques.

Ils comportent des galeries miniaturisées pour l'identification qui repose sur plusieurs dizaines de caractères biochimiques, et qui est donc fiable. Le résultat de l'identification est disponible avant celui de l'antibiogramme, souvent dès la 4^e heure, permettant une première orientation diagnostique.

La résistance aux antibiotiques est obtenue ensuite en mesurant l'inhibition de croissance (en moins de 6 heures pour certains antibiotiques). L'antibiogramme est interprété avec l'aide de logiciels experts qui prennent en compte les caractères de la bactérie étudiée.

Anticorps anti-ADN natif

Les autoanticorps anti-ADN natif (bicaténaire)¹ sont fortement associés au lupus érythémateux disséminé.

Trois méthodes permettent de les détecter :

- le test de radio-immunologique de Farr, méthode de référence mais nécessitant un produit radioactif, l'ADN marqué, qui tend à être abandonné ;
- l'immunofluorescence sur *Crithidia luciliae* ;
- les tests ELISA (résultats en UI/mL).

Objectifs du dosage

- Diagnostiquer un lupus érythémateux aigu disséminé (LEAD).

Valeurs usuelles

Les seuils de sensibilité diffèrent selon la méthode utilisée.

- ▶ Test de Farr : > 10 UI/mL ou > 20 % d'ADN précipité.
- ▶ IFI sur *Crithidia* : > 1/20 (en dilution de sérum utilisé).
- ▶ ELISA : dépendant du réactif ; en général > 6 UI/ml.

Clinique : LEAD

Les anticorps anti-ADN natif bicaténaire sont présents dans le sérum de 50 à 80 % des patients souffrant de lupus systémique. Ils figurent parmi les critères de diagnostic du lupus de l'*American College of Rheumatology*. Ils sont moins spécifiques que les anticorps anti-Sm mais plus fréquents.

Les titres les plus élevés sont souvent associés à une cytopénie et une hypocomplémentémie et correspondent aux formes polyviscérales ; les titres les moins élevés aux formes articulaires et cutanées. Le test reste négatif dans les lupus médicamenteux.

Très rares chez le sujet sain, les anticorps anti-ADN natif s'observent dans d'autres maladies auto-immunes que le lupus : polyarthrite rhumatoïde, syndrome de Gougerot-Sjögren primitif, hépatites chroniques auto-immunes notamment.

1. Anti-dsDNA des Anglo-Saxons (*anti-double-stranded DNA antibody*).

Anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA)

Les anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles, ou ANCA (*Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibodies*), sont des autoanticorps reconnaissant des antigènes du cytoplasme des polynucléaires neutrophiles. Ils sont retrouvés au cours des vascularites nécrosantes systémiques, affections sévères frappant particulièrement le poumon et le rein.

Ils sont de deux types :

- cytoplasmiques, ou c-ANCA (c pour cytoplasme), induisant une fluorescence cytoplasmique diffuse et dirigés contre la protéinase 3 (PR3) ;
- périmucléaires, ou p-ANCA (p pour périmucléaire), induisant une fluorescence périmucléaire et dirigés contre la myéloperoxydase (MPO).

Des p-ANCA atypiques s'observent dans les maladies inflammatoires intestinales.

Objectifs du dosage

- Devant une rhinite croûteuse, une sinusite avec surdité, des nodules pulmonaires excavés à la radiographie thoracique, un asthme récemment aggravé avec éosinophilie $> 1\ 500$, un purpura vasculaire, une protéinurie et une hématurie révélatrices d'une glomérulonéphrite rapidement progressive, rechercher une vascularite nécrosante systémique.
- Devant une diarrhée prolongée associée à des douleurs abdominales et une altération de l'état général, distinguer une maladie de Crohn d'une rectocolite hémorragique.

Valeurs usuelles

Les anticorps sont recherchés en IFI. Les spécificités anti-PR3 et anti-MPO sont ensuite déterminées en ELISA.

- ▶ Seuil de positivité en IFI : 1/20.
- ▶ Unités arbitraires en ELISA, dépendant du réactif utilisé par le laboratoire.

Clinique

Les vascularites nécrosantes systémiques sont des maladies auto-immunes provoquant une inflammation de la paroi des petits vaisseaux. Elles se traduisent par des signes généraux (fièvre, amaigrissement, myalgies et polyarthralgies, syndrome inflammatoire) et des atteintes respiratoires différentes selon le type d'angéite : rhinites, sinusites, nodules

pulmonaires excavés, asthme grave, hémorragies intra-alvéolaires. Elles se compliquent de glomérulonéphrite rapidement progressive avec croissants extracapillaires à la ponction-biopsie rénale (mais pauci-immune, sans dépôts immuns d'IgG).

Trois vascularites nécrosantes systémiques sont associées à des autoanticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles.

Granulomatose nécrosante idiopathique (GNI), ou granulomatose avec polyangéite (anciennement maladie de Wegener)

La granulomatose de Wegener se révèle vers l'âge de 40-50 ans par une rhinite croûteuse et ulcérée, une sinusite traînante, des épistaxis ou par des signes pulmonaires : dyspnée, douleurs thoraciques, hémoptysies. La radiographie montre des nodules pulmonaires à paroi épaisse, excavés dans la moitié des cas, des infiltrats. Elle se complique dans 80 % des cas d'une glomérulonéphrite nécrosante avec prolifération extracapillaire.

Des ANCA anti-péroxydase 3 (c-ANCA) sont présents dans 95 % des cas, susceptibles de disparaître sous l'influence du traitement et de réapparaître en cas de rechute, leur titre étant corrélé avec la gravité de la maladie.

Granulomatose éosinophilique avec polyangéite (anciennement syndrome de Churg et Strauss)

La granulomatose éosinophilique avec polyangéite se révèle, vers 30-40 ans, par un asthme sévère, fébrile, une hyperéosinophilie supérieure à 1 000/ μ L avec élévation des IgE sériques, puis surviennent des complications systémiques : infiltrat pulmonaire, atteintes cardiaques (péricardite, insuffisance coronaire) et nerveuses (polynévrites), mais rarement rénales.

Des anticorps anti-myéloperoxydase (p-ANCA) sont présents dans 60 à 80 % des cas.

Polyangéite microscopique (PAM)

La polyangéite microscopique est une maladie proche de la périartérite noueuse qui se traduit, comme elle, par de la fièvre, un amaigrissement, une glomérulonéphrite. À la différence de la périartérite noueuse, elle frappe les vaisseaux de petits calibres (artérioles, capillaires et veinules) et se complique d'une atteinte pulmonaire sous la forme d'une alvéolite hémorragique (dyspnée, hémoptysies, anémie).

Des anticorps anti-MPO de type p-ANCA sont présents dans environ 80 % des cas.

À retenir

- Anticorps anti-PR3 (c-ANCA) = Granulomatose avec polyangéite (Wegener).
- Anticorps anti-MPO (p-ANCA) = Polyangéite microscopique (PAM).
- Anticorps p-ANCA >>> c-ANCA = Granulomatose éosinophilique avec polyangéite (Churg et Strauss).
- Il n'y a pas d'ANCA dans la périartérite noueuse.

Maladies inflammatoires intestinales

Des p-ANCA atypiques donnant en IFI un aspect voisin de celui des p-ANCA, dits x-ANCA ou NANA (*Nuclear-Associated Neutrophil Antibodies*), sans spécificité anti-MPO ou anti-PR3 en ELISA, sont présents au cours des maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI).

Au cours de ces affections sont également reconnus des anticorps anti-*Saccharomyces cerevisiae* (ASCA), dirigés contre un antigène de la paroi de la levure de bière (*Saccharomyces cerevisiae*). Ils sont recherchés en immunofluorescence et en ELISA qui permet la reconnaissance des isotypes IgG et IgA.

Valeurs seuils

- ▶ ASCA IgA : 1/100.
- ▶ ASCA IgG : 1/1 000.

Dans la rectocolite hémorragique sont présents des ANCA évocateurs de x-ANCA ; il n'y a pas d'ASCA.

La présence d'anticorps anti-*Saccharomyces cerevisiae* évoque une maladie de Crohn ; il n'y a pas d'x-ANCA (sauf en cas de forme colique).

À retenir

- Anticorps anti-*Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) = maladie de Crohn.
- x-ANCA (sans spécificité anti-MPO ni anti-PR3) = rectocolite hémorragique.

Des ANCA peuvent être observés dans les infections (endocardites, infections à VIH), après la prise de certains médicaments (antithyroïdiens de synthèse) ou de cocaïne. Des p-ANCA de spécificité non définie (négatifs en ELISA ou x-ANCA) sont détectés dans la cholangite sclérosante, la polyarthrite rhumatoïde. Des ASCA peuvent être présents dans la maladie cœliaque, la cirrhose biliaire primitive, la spondylarthrite ankylosante.

La présence d'ANCA et/ou d'ASCA en immunofluorescence doit toujours être interprétée en fonction du contexte clinique.

Anticorps anti-facteur intrinsèque

Le facteur intrinsèque gastrique est une glycoprotéine sécrétée par les cellules de la partie haute de l'estomac (fundus). En se combinant avec la vitamine B12 contenue dans les aliments, il forme un complexe qui se fixe sur des récepteurs spécifiques de l'iléon, ce qui permet l'absorption de la vitamine B12. Il est absent dans la maladie de Biermer qui est une gastrite atrophique auto-immune au cours de laquelle l'infiltration lymphocytaire de la muqueuse provoque l'apparition d'anticorps anti-facteur intrinsèque.

Objectifs du dosage

- Rechercher une maladie de Biermer.

Valeurs usuelles

- ▶ Les autoanticorps anti-facteur intrinsèque, présents dans le suc gastrique et le sérum, sont de deux types :
 - les anticorps de type I, ou anticorps bloquants, inhibent la fixation du facteur intrinsèque sur la vitamine B12 ;
 - les anticorps de type II, ou anticorps précipitants, se lient au complexe facteur intrinsèque-vitamine B12 qu'ils solubilisent, empêchant sa fixation sur le récepteur iléal ; ils ne sont retrouvés que s'il existe des anticorps bloquants, ce qui leur enlève tout intérêt.
- ▶ La valeur seuil est déterminée par le laboratoire en fonction du réactif utilisé.

Clinique : maladie de Biermer

La maladie de Biermer est une gastrite auto-immune à prédominance fundique, responsable d'une malabsorption de la vitamine B12. Elle touche préférentiellement les femmes au-delà de 50 ans, se révélant par des signes d'anémie, une sécheresse des muqueuses (classique glossite de Hunte. Sa prévalence serait en Europe de l'ordre de 2 % chez les femmes de plus de 70 ans.

Biologiquement, elle se caractérise par :

- une anémie macrocytaire (VGM jusqu'à 140 fl), normochrome, arégénérative avec leucopénie et thrombopénie, hypersegmentation des granulocytes. Le myélogramme (qui n'est pas indispensable au diagnostic) montre un intense mégaloblastose (moelle bleue) ;
- dans le sérum, une baisse de la vitamine B12 < 10 ng/L et la présence d'autoanticorps anti-facteur intrinsèque bloquants, de type I, dont la spéci-

ficité est élevée (98 %) ; sont également présents dans le sérum, des anticorps anti-cellules pariétales gastriques (anti-CPG) de spécificité faible (50 %) ;

- sur une biopsie gastrique une gastrite fundique atrophique inflammatoire en l'absence d'*Helicobacter pylori*.

La maladie peut se compliquer de neuropathies et de tumeurs endocrines à cellules entérochromaffines qu'il faut enlever. Le risque d'adénocarcinome gastrique est également augmenté. Des associations avec des maladies endocriniennes auto-immunes sont fréquentes (30 % des cas) : thyroïdite, maladie de Basedow, diabète sucré de type 1, Sjögren. Le traitement consiste en des injections IM régulières de vitamine B12.

Anticorps anti-HLA *voir* HLA

Anticorps anti-mitochondries (AMA2)

Les anticorps anti-mitochondries sont des autoanticorps réagissant avec des constituants de la membrane mitochondriale. Ils comprennent plusieurs sous-types classés de M1 à M10. En pratique courante, seuls les anticorps de type M2 (AMA2) sont recherchés car ils sont caractéristiques de la cirrhose biliaire primitive.

Les anticorps anti-M2 sont dirigés contre le composant E2 de la pyruvate déshydrogénase (PDH) présent dans la membrane interne des mitochondries. Ils sont recherchés en immunofluorescence indirecte sur triple substrat (estomac, foie, rein) de rat ou sur cellules Hep-2. Un résultat positif est confirmé en ELISA ou par immunoblot, techniques plus sensibles utilisant des antigènes mitochondriaux natifs ou recombinants.

Objectifs du dosage

Rechercher une cirrhose biliaire primitive (CBP) chez une femme :

- abondant la cinquantaine, souffrant de fatigue ou de prurit ;
- ou chez laquelle des examens systématiques ont mis en évidence une cholestase avec augmentation des PAL et des γ -GT.

Valeurs usuelles

- ▶ En immunofluorescence : $< 1/40$.
- ▶ En ELISA : unités arbitraires dépendant du réactif utilisé.
- ▶ En immunoblot : négatif.

Clinique : cirrhose biliaire primitive (CBP)

La présence d'anticorps anti-mitochondries de type anti-M2/PDH est suggestive d'une cirrhose biliaire primitive (CBP).

La cirrhose biliaire primitive est une hépatite chronique auto-immune de la femme d'âge mûr. Elle est due à une inflammation destructrice des canaux biliaires de petit calibre, et évolue vers la fibrose et la cirrhose.

L'affection reste inapparente pendant plusieurs années, débutant ordinairement par de la fatigue et du prurit. À la phase d'état, elle se traduit par

une hépatomégalie, un ictère. La phase terminale est caractérisée par une hyperbilirubinémie $> 100 \mu\text{mol/L}$ et une cirrhose. Des phénomènes auto-immuns extra-hépatiques (Gougerot-Sjögren, sclérodermie de type CREST, thyroïdite d'Hashimoto) peuvent accompagner la maladie ou la précéder.

Les tests hépatiques sont précocement perturbés, montrant une cholestase (PAL $> 1,5 \text{ N}$, $\gamma\text{-GT} > 3 \text{ N}$) évoquant le diagnostic à une phase asymptomatique. Les transaminases sont normales ou peu élevées. La concentration du cholestérol, celle des IgM ($> 4 \text{ g/L}$) sont augmentées. Des anticorps anti-nucléaires ou anti-muscle lisse sont fréquemment retrouvés.

Des anticorps anti-mitochondries de type M2 sont présents précocement chez 95 % des patientes même asymptomatiques. Leur titre reste stable durant l'évolution de la maladie et n'est pas corrélé avec l'activité de la maladie, qui est très variable et s'évalue sur la concentration de la bilirubine (péjorative lorsque $> 100 \mu\text{mol/L}$).

Portrait biologique d'une cirrhose biliaire primitive (CBP) :

- cholestase avec PAL $> 1,5 \text{ N}$ et $\gamma\text{-GT} > 3 \text{ N}$;
- sans anomalie échographique des voies biliaires ;
- transaminases normales ou peu élevées ;
- anticorps anti-mitochondries de type 2 (AMA2) $> 1/40$;
- augmentation des IgM sériques $> 2 \text{ N}$;
- augmentation du cholestérol portant sur HDL et LDL-cholestérol.

Des anticorps AMA2 peuvent être présents au cours des lymphomes hodgkiniens, des dysmyélopoïèses, de diverses de maladies auto-immunes (sclérodermie, CREST, polyarthrite).

Anticorps anti-muscle lisse (ASMA)

Les anticorps anti-muscle lisse (*Anti-Smooth Muscle Antibodies*, ASMA) sont des autoanticorps, de classe IgG, peu spécifiques ; seuls sont recherchés les anticorps dirigés contre l'actine.

Objectif du dosage

- Confirmer le diagnostic d'hépatite chronique auto-immune de type 1.

Valeurs usuelles

- ▶ En immunofluorescence sur triple substrat (estomac, foie, rein) de rat : seuil de positivité 1/80.
- ▶ En ELISA : se renseigner auprès du laboratoire.

Clinique

Hépatite auto-immune

L'hépatite auto-immune (HAI) de type 1 — l'ancienne « hépatite lupoïde » — est une affection rare prédominant chez la femme pouvant s'observer chez l'enfant. Elle est évoquée devant une élévation fluctuante et chronique des transaminases dosées systématiquement ou à l'occasion d'une fatigue inexplicquée.

Les anticorps anti-muscles lisses sont présents à des titres $> 1/160$ dans 80 % des cas, associés à des anticorps antinucléaires (présents dans 40 à 60 % des cas) donnant une fluorescence le plus souvent homogène (parfois mouchetée) ainsi qu'à une élévation des immunoglobulines G. Des anticorps dits anti-SLA (pour *Soluble Liver Antigen*) peuvent également être détectés en ELISA. La biopsie hépatique montre des lésions caractéristiques (*piecemeal necrosis*).

Autres affections

Des anticorps anti-muscle lisse sont retrouvés à un titre $> 1/160$ dans 50 % des cirrhoses biliaires primitives.

Anticorps antinucléaires (AAN)

Les anticorps antinucléaires (AAN, ou ANA pour *Antinuclear Antibodies*) sont des autoanticorps reconnaissant des antigènes présents dans les noyaux cellulaires. Ils sont hétérogènes, peu spécifiques d'organes, mais présents dans le sérum des malades atteints de diverses maladies auto-immunes.

Objectifs du dosage

- Confirmer le diagnostic d'une maladie auto-immune systémique comme le lupus érythémateux disséminé, la sclérodémie systémique, l'hépatite chronique auto-immune, la polymyosite-dermatomyosite, le syndrome de Gougerot-Sjögren isolé, le syndrome de Sharp (connectivite mixte).

Détection des anticorps antinucléaires

Les AAN sont recherchés en immunofluorescence indirecte (IFI) généralement sur des cellules Hep-2 dont le noyau contient la plupart des antigènes nucléaires humains. La forte fluorescence obtenue a un aspect différent selon la nature des antigènes nucléaires. Bien qu'il soit examinateur-dépendant, cet aspect est précisé dans le résultat : fluorescence périphérique (anticorps anti-ADN natif), homogène ou mouchetée (anticorps anti-ENA), nucléolaire (anticorps anti-ARN).

La recherche des AAN peut être facilitée par un automate qui réalise les incubations, les lavages, la dilution des sérums et mesure l'intensité de la fluorescence.

Valeurs usuelles

- ▶ Valeur seuil : 1/80.
- ▶ Positivité modérée : 1/160.
- ▶ Titre élevé : > 1/320.

La prévalence des anticorps antinucléaires augmente avec l'âge. Après 60 ans, des titres supérieurs à 1/80 sont possibles chez des patients indemnes de toute affection auto-immune.

Identification des principaux anticorps antinucléaires

En cas de recherche positive en IFI, le type des anticorps est précisé par des tests spécifiques, le plus souvent en ELISA. Le choix de la technique, à l'initiative du biologiste, dépend de l'orientation clinique et de l'aspect en fluorescence.

Anticorps anti-ADN natif

Le sérum de 90 % des patients atteints de LED contient des anticorps anti-nucléaires à un titre supérieur à 1/160 en IF. La fluorescence est homogène (voir Fiche « Anticorps anti-ADN natif »).

Anticorps anti-antigènes solubles (anticorps anti-ENA)

Les anticorps dirigés contre les antigènes nucléaires solubles (ou ENA pour *Extractible Nuclear Antigen*) reconnaissent des composés solubles du noyau. Ils donnent une fluorescence mouchetée. Leur nomenclature, très hétérogène, repose tantôt sur la composition chimique de l'antigène contre lequel ils sont dirigés (anticorps anti-ribonucléoprotéines ou anti-RNP), tantôt sur la maladie à laquelle ils sont associés (anticorps anti-SSA ou anti-SSB), tantôt sur le nom du patient qui a permis de les décrire (anticorps anti-Sm).

Pour les détecter, les laboratoires utilisent des panels de plusieurs antigènes. Les résultats sont rendus en termes qualitatifs (positif/négatif) lorsque les anticorps sont recherchés en immunodiffusion ou *western blot*, ou en unités dépendant du réactif utilisé (ELISA).

Anticorps anti-histones

Ces anticorps qui donnent une fluorescence homogène peuvent être retrouvés, à des titres élevés, dans des maladies auto-immunes spécifiques d'organes comme les hépatites auto-immunes, la CBP, ou systémiques comme la polyarthrite rhumatoïde, la sclérodermie, le syndrome de Sjögren.

Ils sont surtout présents dans les lupus induits par les médicaments — il y en a une cinquantaine : bêtabloquants, isoniazide, interféron, hydantoïne, minocycline, etc. Un titre élevé d'anticorps anti-histone contrastant avec un titre faible ou l'absence d'anticorps anti-ADN natif évoque un lupus médicamenteux.

Anticorps anti-centromères

Définis par leur aspect particulier en IFI, les anticorps anti-centromères sont spécifiques de la sclérodermie systémique cutanée limitée.

Le tableau ci-dessous indique les principales affections associées aux anticorps les plus recherchés.

Anticorps	Maladie associée
Anti-ADN natif Anti-Rib-P	Lupus érythémateux disséminé (LED) +++
Anti-Sm	LED (anticorps très spécifiques mais peu sensible, affectant 10 à 20 % des patients)
Anti-SSA (Ro)	Syndrome de Sjögren, lupus cutané subaigu, lupus néonatal
Anti-SSB (La)	Syndrome de Sjögren (80 %), LED
Anti-RNP	Connectivite mixte, LED
Anti-centromères	Sclérodémie systémique cutanée limitée (CREST)
Anti-Scl70 (topoisomérase I)	Sclérodémie systémique diffuse
Anti-Jo1, PL-7, PL-12 (anticorps cytoplasmiques anti-synthétases)	Myosites inflammatoires
Anti-histones	Lupus induit

Situations cliniques diverses

Des AAN peuvent être présents, à un titre ne dépassant pas 1/80, au cours de nombreuses situations cliniques où ils n'ont pas de signification particulière et où leur dépistage n'est pas indiqué :

- hépatites virales, infection à VIH, endocardites, mononucléose infectieuse ;
- lymphomes ;
- médicaments inducteurs (bêtabloquants, isoniazide, interféron, chlorpromazine) ;
- grossesse.

Anticorps anti-peptides cycliques citrullinés (anti-CCP ou ACPA)

Les anticorps anti-CCP (pour *Anti-Cyclic Citrullinated Peptides*), ou ACPA, reconnaissent des épitopes « citrullinés » apparaissant sur diverses protéines de la synoviale sous l'influence de l'inflammation. Ces autoanticorps sont produits au cours de la polyarthrite rhumatoïde (PR) par les plasmocytes synoviaux. Ils sont détectés au moyen de tests ELISA de seconde génération.

Objectifs du dosage

- Diagnostiquer précocement une polyarthrite rhumatoïde.

Valeurs usuelles

La valeur seuil dépend du réactif utilisé par le laboratoire.

- ▶ Forte probabilité de PR si > 50 U/ml
- ▶ En général : 6 U/ml.

Clinique : polyarthrite rhumatoïde (PR)

La PR, maladie inflammatoire chronique systémique affectant les synoviales, fréquente chez la femme de plus de 50 ans, se caractérise par une inflammation des articulations des doigts (sauf les interphalangiennes distales), du poignet, plus rarement des grosses articulations (genoux, chevilles), jamais du rachis, se traduisant à l'imagerie par des érosions osseuses, déformant progressivement les articulations atteintes et limitant leur mobilité. Les formes les plus sévères (20 % des cas environ) engendrent des handicaps importants.

La PR donne lieu à la formation de deux types d'autoanticorps :

- le facteur rhumatoïde (voir Fiche « Facteur rhumatoïde ») ;
- les autoanticorps anti-CCP (ACPA) qui sont très spécifiques de la PR (> 95 %) et sont détectables précocement, avant les premiers signes cliniques (ce qui montre que la réaction immunologique est présente avant l'apparition des signes cliniques). Pour les critères de diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde voir fiche « Facteur rhumatoïde ».

Intégrés aux autres marqueurs de pronostic (sexe, nombre d'articulations touchées, présence d'érosions articulaires, positivité du facteur rhumatoïde, etc.), ils ont une valeur prédictive, leur titre étant corrélé avec la sévérité de la destruction ostéoarticulaire.

Anticorps anti-phospholipides (aPL)

Les anticorps anti-phospholipides sont des autoanticorps dirigés contre les phospholipides des membranes plaquettaires, les phospholipides anioniques intervenant dans l'hémostase, ou contre des protéines associées à des phospholipides (prothrombine, β_2 -glycoprotéine 1). *In vitro*, ils allongent un ou plusieurs tests de coagulation dépendant des phospholipides, mais *in vivo* ils sont thrombogènes car ils augmentent l'adhérence et l'agrégation plaquettaire. D'abord décrits chez des patients atteints de lupus érythémateux disséminé ou, de maladies auto-immunes, ils peuvent survenir isolément, en dehors de toute affection sous-jacente.

Trois sont recherchés en routine : l'anticorps anti-cardiolipine (aCL), l'anticorps anti- β_2 -glycoprotéine 1 (anti- β_2 -GP1) et l'anticoagulant circulant de type lupique (aCC).

Objectifs du dosage

- Confirmer le diagnostic de syndrome des anticorps anti-phospholipides suspecté devant des thromboses artérielles ou veineuses récidivantes, des fausses couches à répétition, un *livedo reticularis* à larges mailles non infiltré, des ulcérations cutanées multiples.

Précautions de prélèvement

Sang veineux sans anticoagulant pour les aCL et les anti- β_2 -GP1. Précautions habituelles pour un test de l'hémostase pour les anticorps de type lupique.

Valeurs usuelles

Anticorps anti-cardiolipine, anti- β_2 -GP1

Les anticorps anti-cardiolipine IgG ou IgM, les anticorps anti- β_2 -GP1 sont détectés en ELISA. Les résultats sont exprimés en unités MPL (IgM) ou GPL (IgG) non standardisées.

► Valeurs seuil habituelles : > 10 U-GPL ou MPL.

Anticoagulant circulant de type lupique

Un anticoagulant de type lupique est reconnu devant l'allongement d'un temps de coagulation dépendant des phospholipides (comme le TCA, le temps de venin de vipère Russel dilué), non corrigé par l'addition d'un plasma

normal et normalisé par l'addition de phospholipides (voir Fiche « Temps de céphaline avec activateur »). Le résultat est parfois rendu sous forme d'un indice de Rosner :

$$\text{Rosner} = \frac{\text{TCA}_{(\text{témoin}+\text{patient})} / \text{TCA}_{\text{témoin}}}{\text{TCA}_{\text{patient}}} \times 100.$$

► Valeur seuil : > 15 %.

Clinique : syndrome des anticorps anti-phospholipides (SAPL)

Des anticorps anti-phospholipides peuvent être découverts chez un patient asymptomatique, au cours d'un bilan de l'hémostase (préopératoire par exemple) ou devant une sérologie syphilitique dissociée : VDRL positif, TPHA négatif — la cardiolipine, complexe de différents phospholipides et de calcium, sert d'antigène pour le VDRL et un test VDRL positif isolé détecte en fait la présence d'aCL.

Sinon, les anticorps anti-phospholipides sont recherchés devant des complications thromboemboliques évoquant un syndrome des anticorps anti-phospholipides : phlébites frappant le plus souvent les membres inférieurs et se compliquant d'embolies pulmonaires, thromboses artérielles cérébrales donnant lieu à des infarctus cérébraux superficiels multiples, thromboses coronaires, rétinienes, capillaires (cutanées) ou placentaires (avortements spontanés, morts fœtales).

Le diagnostic de SAPL est porté :

- sur des critères cliniques : au moins une thrombose artérielle ou veineuse profonde ou au moins une mort fœtale ou un accouchement prématuré ;
- sur la présence, dans le sang, à deux reprises séparées d'au moins 12 semaines, soit d'un anticorps anti-cardiolipine et/ou anti- β_2 -glycoprotéine 1, soit d'un anticoagulant circulant de type lupique.

Un SAPL peut être primitif ou survenir dans le cadre d'un lupus systémique (un tiers des cas environ), d'une maladie auto-immune ou infectieuse.

À retenir

En cas de fausses couches à répétition, de phlébites récidivantes des membres inférieurs, d'infarctus cérébraux superficiels multiples, d'avortements à répétition :

- pensez « syndrome des anticorps anti-phospholipides » !
- recherchez des anticorps anti-cardiolipine, anti- β_2 -glycoprotéine, un anticoagulant circulant de type lupique.

Anticorps anti-récepteurs de la TSH

Ces autoanticorps de classe IgG sont dirigés contre les récepteurs de la TSH présents à la surface des cellules thyroïdiennes. La plupart se comportent comme des anticorps stimulants, imitant l'action de la TSH. Ils ont plus rarement une activité bloquante entraînant une hypothyroïdie avec goitre.

Objectifs du dosage

- Préciser le diagnostic étiologique d'une hyperthyroïdie et la rapporter à une maladie de Basedow.
- Évaluer la qualité de la rémission avant d'arrêter le traitement médical d'une maladie de Basedow.
- Au troisième trimestre d'une grossesse chez une femme ayant des antécédents thyroïdiens, évaluer le risque d'hyperthyroïdie du fœtus.

Valeurs usuelles

Les anticorps anti-récepteurs de la TSH sont recherchés en radio-immunologie par la mesure de l'inhibition de la liaison d'une TSH radio-marquée à des récepteurs porcins natifs ou humains recombinants.

Valeurs seuil :

- ▶ Récepteur porcine : > 15 UI/L.
- ▶ Récepteur humain : > 1,5 UI/L.

Des méthodes récemment apparues utilisent des anticorps monoclonaux très spécifiques : se renseigner auprès du laboratoire.

Clinique

Maladie de Basedow

La maladie de Basedow est une maladie auto-immune au cours de laquelle sont synthétisés des anticorps activant les récepteurs de la TSH. En présence d'une hyperthyroïdie (*voir* Fiche « T4 libre »), le diagnostic de maladie de Basedow repose sur l'association d'un goitre homogène diffus, indolore et vasculaire, d'une exophtalmie avec rétraction de la paupière supérieure, parfois d'un myxœdème pré tibial rare mais spécifique et sur la présence d'anticorps anti-TSH.

Le titre de ces anticorps n'est pas corrélé avec l'intensité de l'hyperthyroïdie et ils sont absents dans 10 à 20 % des cas. Leur disparition en fin de traitement n'est pas un critère absolu de guérison mais leur persistance est un marqueur prédictif de récurrence, d'autant plus précoce que leur titre est plus élevé.

Grossesse

Les anticorps anti-récepteurs de la TSH passent la barrière placentaire et peuvent provoquer des hyperthyroïdies passives du fœtus et néonatales nécessitant un traitement précoce. Le titrage des anticorps anti-TSH est donc indiqué, au troisième trimestre de la grossesse, chez les femmes ayant des antécédents thyroïdiens (maladie de Basedow, hyperthyroïdie découverte pendant la grossesse, thyroïdite de Hashimoto, etc.).

Anticorps antithyroïdiens

Ces autoanticorps sont dirigés contre diverses substances sécrétées par la thyroïde :

- la thyroglobuline (Tg), une protéine iodée présente dans la substance colloïde des vésicules thyroïdiennes ;
- la thyroperoxydase (TPO), une enzyme clé de la biosynthèse thyroïdienne. Ils sont recherchés en ELISA.

Objectifs du dosage

- Confirmer le diagnostic de thyroïdite de Hashimoto chez une femme porteuse d'un goitre ou présentant des signes d'hypothyroïdie débutante.
- S'assurer de l'absence de dysfonction thyroïdienne lors d'une grossesse ou d'un traitement par l'amiodarone, le lithium, les interleukines.

Valeurs usuelles

À titre indicatif chez l'adulte :

▶ Anti-TPO < 35 UI/ml.

Des anticorps antithyroïdiens sont présents à des titres faibles chez 5 % à 10 % des sujets normaux. Leur prévalence augmente avec l'âge.

Clinique

Anticorps anti-thyroperoxydase (anti-TPO)

Thyroïdite de Hashimoto

Des anticorps anti-TPO, de classe IgG, sont détectés au cours de la thyroïdite auto-immune de Hashimoto qui est due à une invasion lymphocytaire massive de la thyroïde produisant des anticorps et des lymphokines détruisant le tissu thyroïdien.

La thyroïdite de Hashimoto touche la femme (90 % des cas) entre 30 et 60 ans, ayant souvent des antécédents personnels ou familiaux de dysthyroïdie, fréquemment de groupe HLA B8 et DR5. Elle se révèle par un goitre, modéré, non inflammatoire, homogène, indolore non compressif. L'échographie montre une hypofixation hétérogène avec des zones hypoéchogènes disséminées « en damier » dans le corps thyroïde. La maladie évolue lentement vers l'insuffisance thyroïdienne définitive.

Dès le début de la maladie, les anticorps anti-TPO sont présents à un titre très élevé (pouvant dépasser 1/10 000), corrélé avec l'importance de l'infiltration lymphocytaire de la thyroïde.

Maladie de Basedow

Des anticorps anti-TPO sont détectés dans 80 % des maladies de Basedow mais c'est le dosage des anticorps anti-TSH qui est utilisé pour confirmer et suivre l'évolution d'une maladie de Basedow.

Grossesse

Chez la femme enceinte, la découverte d'anticorps anti-TPO est prédictive d'une hypothyroïdie maternelle en cours de grossesse ou d'une thyroïdite du *post-partum*. Elle conduit à rechercher des anticorps anti-récepteurs de la TSH afin de prévenir une dysthyroïdie néonatale (*voir* Fiche « Anticorps anti-récepteurs de la TSH »).

Maladies auto-immunes non thyroïdiennes

Les anticorps anti-TPO sont peu spécifiques. Leur présence est observée dans des maladies auto-immunes non thyroïdiennes (LED, diabète), l'hépatite chronique C, la sarcoïdose, le cancer du sein, et chez des patientes ayant des antécédents familiaux de thyroïdite auto-immune.

Anticorps anti-thyroglobuline (anti-Tg)

La recherche d'anticorps anti-thyroglobuline n'est plus indiquée car ces anticorps sont exceptionnellement présents de façon isolée, et les anticorps anti-TPO, qui sont mieux détectés, apparaissent plus précocement.

Une exception toutefois : en cas de cancer thyroïdien, le titrage de l'anticorps anti-TgB est nécessaire à la validation du dosage de la thyroglobuline qui sert à détecter les récurrences après thyroïdectomie. Un anticorps anti-TgB est en effet susceptible d'interférer avec ce dosage (*voir* Fiche « Thyroglobuline »).

À retenir

Les deux pôles de l'auto-immunité thyroïdienne :

- maladie de Hashimoto : anticorps anti-thyropéroxydase (TPO), hypothyroïdie ;
- maladie de Graves-Basedow : anticorps anti-récepteurs de la TSH (RTSH), hyperthyroïdie.

Anticorps anti-transglutaminase (anti-t-TG)

Ces anticorps sont des marqueurs de la maladie cœliaque. Les premiers marqueurs de la maladie cœliaque ont été les anticorps IgA anti-endomysium (Em-IgA) qui ont une spécificité proche de 100 %. Ils ont l'inconvénient d'être recherchés en immunofluorescence sur des coupes d'œsophage simien, ce qui rend leur recherche difficile et les résultats opérateur-dépendants.

Lorsque la transglutaminase est apparue comme étant l'antigène reconnu par les autoanticorps anti-endomysium, un test ELISA, fiable et plus simple, reconnaissant les anticorps anti-transglutaminase tissulaire (t-TG) a été mis au point.

Objectifs du dosage

- Reconnaître et suivre une maladie cœliaque.

Précautions de prélèvement

Les immunoglobulines IgA sont toujours dosées conjointement car un déficit en IgA s'observe dans 3 à 11 % des maladies cœliaques et invalide le test.

Valeurs usuelles

Anticorps anti-tTG-IgA

- ▶ Valeur seuil : > 10 U/mL (unités arbitraires) en ELISA.

Anticorps anti-endomysium

- ▶ Valeur seuil : > 1/10 en IFI.

Clinique : maladie cœliaque

La maladie cœliaque est une maladie intestinale auto-immune provoquée par un antigène alimentaire, la gliadine du gluten contenu dans les céréales. Elle est caractérisée par une atrophie villositaire à l'origine d'une malabsorption réversible sous régime sans gluten. Sa prévalence n'est pas négligeable (0,5 % à 1 % de la population générale) et beaucoup de formes paucisymptomatiques seraient méconnues. Les patients sont presque tous HLA DQ2 (95 % des cas) ou DQ8 (5 % des cas) — 40 % de la population générale est DQ2 ou DQ8.

La maladie se révèle soit dans l'enfance, entre 6 mois et 2 ans après l'introduction du gluten alimentaire, soit à l'âge adulte, le plus souvent entre 20 et 40 ans. Chez l'enfant, elle se manifeste par une diarrhée chronique, un ballonnement abdominal, un retard de croissance. Plus souvent, elle est découverte à l'occasion de signes moins caractéristiques : retard statural ou pubertaire, constipation rebelle, aphtose buccale, augmentation des transaminases.

Chez l'adulte, les signes les plus habituels sont des douleurs abdominales, un météorisme, une diarrhée chronique, parfois des troubles engendrés par la malabsorption : amaigrissement, ostéoporose, asthénie. Des anomalies biologiques sont fréquentes :

- anémie ferriprive, déficit en folates ;
- déficit en facteurs de la coagulation (II, VII, X) ;
- hypoalbuminémie.

Lorsque la maladie est suspectée, les examens de première intention sont le dosage des IgA et la recherche des anticorps IgA anti-transglutaminase. Si cette dernière est positive, une biopsie de l'intestin grêle est discutée. Elle montre :

- une augmentation des lymphocytes intra-épithéliaux (> 30 pour 100 entérocytes) ;
- une hyperplasie cryptique ;
- une atrophie villositaire.

Si les IgA sont diminuées, il faut rechercher des anticorps anti-tTG de classe IgG.

Lorsque ces tests sérologiques sont négatifs, le diagnostic de maladie cœliaque n'est pas retenu. Il n'y a pas lieu de rechercher les anticorps anti-gliadine de type IgA (positifs si > 25 UI/mL) qui ont une spécificité faible.

Le titrage des anticorps contribue au contrôle de l'efficacité du traitement. Les titres des anticorps diminuent quelques mois après l'introduction du régime et les anticorps ne sont plus décelables après 12 à 24 mois. Le régime doit être poursuivi à vie.

Portrait biologique d'une maladie cœliaque :

- anticorps anti-tTG A > 10 × N ;
- anticorps anti-EM A > 1/10 ;
- HLA DQ2 ou DQ8.

Antiépileptiques

Les antiépileptiques les plus courants (Dépakine[®], Di-Hydan[®], Gardéнал[®], Tégrétol[®]) sont dosés en routine dans le sérum.

Valeurs usuelles

On admet généralement les valeurs suivantes chez l'adulte (taux résiduel à l'état d'équilibre).

Antiépileptiques

	Concentration thérapeutique	Seuil de toxicité
Carbamazépine (Tégrétol [®])	4 à 12 mg/L 5 à 50 µmol/L	15 mg/L 60 µmol/L
Phénobarbital (Gardéнал [®])	15 à 40 mg/L 65 à 175 µmol/L	60 mg/L 175 µmol/L
Phénytoïne (Di-Hydan [®])	10 à 20 mg/L 40 à 80 µmol/L	20 mg/L 80 µmol/L
Valproate de sodium (Dépakine [®])	50 à 100 mg/L 350 à 700 µmol/L	200 mg/L 1 300 µmol/L
Primidone (Mysoline [®])	5 à 10 mg/L 23 à 45 µmol/L	15 mg/L 70 µmol/L
Clonazépam (Rivotril [®])	10 à 50 µg/L	100 µg/L
Ethosuximide (Zarontin [®])	40 à 100 mg/L 280 à 700 µmol/L	150 mg/L 1 000 µmol/L

La mesure des concentrations d'antiépileptiques est indiquée :

- pour ajuster la posologie lorsque l'état d'équilibre (cinq demi-vies) a été atteint ;
- pour contrôler la compliance au traitement ;
- en cas de suspicion de surdosage ;
- en cas d'adjonctions thérapeutiques risquant de modifier le métabolisme des médicaments.

En cas de crises survenant en dépit du traitement, une concentration basse évoque une mauvaise observance, mais ne dispense pas de rechercher une autre cause, éventuellement grave, à l'origine de la reprise des crises (une lésion cérébrale, par exemple).

Antigène carcino-embryonnaire (ACE)

L'antigène carcino-embryonnaire (ACE) est une protéine fœtale synthétisée dans les six premiers mois de la gestation. Après la naissance, on la trouve au pôle apical des cellules épithéliales du tube digestif mais sa concentration devient très faible dans le sérum. Sa surexpression en cas de cancer colorectal en fait un marqueur de ce cancer.

Objectifs du dosage

Marquer les cancers :

- cancers colorectaux surtout ;
- mais aussi cancers du sein (couplé au CA 15-3), de l'ovaire (couplé au CA 125), adénocarcinomes bronchiques.

Valeurs usuelles

- ▶ Chez l'adulte : < 5 ng/mL.
- ▶ Un peu plus (7,5 ng/mL) chez les grands tabagiques.

Clinique

Cancer colorectal

La concentration de l'ACE s'élève dans les cancers colorectaux, où une valeur supérieure à 25 ng/mL est très fréquente (jusqu'à 90 % des patients dans certaines séries).

Cette élévation est assez bien corrélée avec le degré d'extension du cancer, de sorte que le dosage préopératoire de l'ACE peut être utile pour distinguer, parmi les patients sans envahissement ganglionnaire, ceux qui sont à haut risque de récurrence. Toutefois, même si ce dosage a une valeur pronostique, aucune donnée de la littérature ne suggère son intérêt pour décider d'un traitement adjuvant (Anaes).

Associé à l'échographie hépatique l'ACE est un marqueur sensible pour la détection des métastases hépatiques des cancers colorectaux. Une échographie hépatique normale avec concentration sérique augmentée de l'ACE est une indication à des investigations complémentaires (Ligue contre le cancer).

Autres cancers

L'ACE n'est pas spécifique du cancer colorectal. Des élévations supérieures à 25 ng/mL s'observent dans d'autres adénocarcinomes du tube digestif (œsophage, estomac), dans les cancers des bronches, des ovaires, du sein, dans le cancer médullaire de la thyroïde.

Affections bénignes

Des concentrations inférieures à 10 ng/ml se rencontrent dans les maladies inflammatoires intestinales, les hépatites chroniques, les pancréatites.

Antithrombine

L'antithrombine synthétisée par l'hépatocyte et la cellule endothéliale est un inhibiteur physiologique de la coagulation. Elle neutralise la thrombine et cette neutralisation est fortement accélérée par l'héparine. Un déficit héréditaire ou acquis en antithrombine (jadis appelée antithrombine III ou AT III) peut être à l'origine de thromboses et/ou d'une inefficacité de l'héparine.

Objectifs du dosage

Rechercher un déficit en antithrombine :

- chez un patient présentant une maladie thromboembolique avant 45 ans ou une maladie thromboembolique après 50 ans sans facteur favorisante ;
- devant toute maladie thromboembolique récidivante ou de siège insolite ;
- en cas de résistance à l'héparine ;
- avant tout traitement œstrogénique, s'il existe des antécédents familiaux de thrombose avant 50 ans.

Précautions de prélèvement

Dosage sur le plasma en respectant les précautions nécessaires pour tout examen de l'hémostase (*voir* Fiche « Taux de prothrombine »).

Doser de préférence avant toute héparinothérapie ou 10 jours après son arrêt.

Valeurs usuelles

- ▶ Antithrombine antigène (dosage pondéral par méthode immunochimique) : 0,22 à 0,39 g/L.
 - ▶ Antithrombine activité (dosage biologique) : 80 à 120 % de l'activité d'un pool de plasmas normaux.
- Le taux d'antithrombine est diminué de moitié chez le nouveau-né, se normalisant à l'âge de 6 mois.

Clinique

Déficit constitutionnel en antithrombine

Un déficit héréditaire, se transmettant sur le mode autosomique dominant avec une pénétrance variable, s'observe environ 1 fois sur 5 000 dans la population générale. Il se révèle avant 40 ans par des thromboses

veineuses à répétition, compliquées dans environ un tiers des cas d'embolies pulmonaires. L'héparine est inefficace et doit être associée à des concentrés d'antithrombine.

Les déficits quantitatifs où antigène et activité diminuent de manière parallèle sont les plus fréquents (80 % des cas).

Les déficits qualitatifs où le dosage pondéral est normal et l'activité diminuée sont de trois types que distinguent des laboratoires spécialisés.

Déficits acquis en antithrombine

Des diminutions de l'antithrombine s'observent au cours des insuffisances hépatocellulaires, et des syndromes néphrotiques. Ce déficit joue sans doute un rôle dans les thromboses des syndromes néphrotiques.

L'antithrombine est consommée de façon excessive dans les CIVD au point que son dosage a été proposé comme test de diagnostic précoce. L'apport d'antithrombine fait partie du traitement des CIVD (voir fiche Fibrinogène).

Les œstrogènes de synthèse entraînent une diminution inconstante et modérée (environ 10 %) de l'activité antithrombine, susceptible toutefois de majorer le risque de thrombose chez les femmes prédisposées suivant une contraception orale. Cette baisse est réversible à l'arrêt des contraceptifs.

Apolipoprotéines

Synthétisées par le foie, les apolipoprotéines sont la fraction protéique des lipoprotéines qui assurent le transport des lipides dans le sang. Elles sont composées de différents polypeptides diversement associés formant une vingtaine d'apolipoprotéines connues à ce jour (Apo A, B, C, E, etc.).

En pratique médicale courante ne sont étudiées que les apolipoprotéines A1 qui se trouvent à la surface des HDL (*High Density Lipoproteins*) et les apolipoprotéines B constituant principalement des LDL (*Low Density Lipoproteins*), mais aussi des VLDL (*Very Low Density Lipoproteins*) et des chylomicrons.

Objectifs du dosage

- Évaluer le risque cardiovasculaire : il augmente lorsque la concentration d'apolipoprotéine A1 diminue et lorsque celle de l'apolipoprotéine B croît.

Précautions de prélèvement

Prélever sur tube sec (le dosage sur plasma n'est pas recommandé) après 12 heures de jeûne, à distance d'une infection, d'un accident vasculaire, d'une grossesse.

Valeurs usuelles

Variables selon les techniques de dosage. À titre indicatif, chez l'adulte.

Apolipoprotéine A1

- ▶ Homme : 1,20 à 1,80 g/L.
- ▶ Femme : 1,30 à 2,10 g/L.

Apolipoprotéine B

- ▶ Homme : 0,50 à 1,30 g/L.
- ▶ Femme : 0,40 à 1,20 g/L.

Seuils de risque cardiovasculaire

- ▶ Apolipoprotéine B > 1,35 g/L.
- ▶ Apolipoprotéine A1 < 0,90 g/L.

Clinique

Apolipoprotéines A1 (Apo A1)

L'élévation de la lipoprotéine A1 témoigne d'une bonne élimination du cholestérol et constitue une garantie contre l'athérosclérose. L'apolipoprotéine

A1 est augmentée par l'exercice physique prolongé (marathon) et la consommation modérée d'alcool.

Une isoforme de l'apolipoprotéine A1 est augmentée dans les hyperalipoprotéïnémies familiales. Le HDL-cholestérol est alors supérieur à 0,7 g/L chez l'homme, à 0,8 g/L chez la femme. Ces hypercholestérolémies familiales ne sont pas dangereuses. Il convient de les respecter.

La diminution de l'Apo A1 est un facteur inconstant de risque cardiovasculaire. Il existe un déficit en Apo A1 dans la maladie de Tangier (grosses amygdales orange, opacités cornéennes, polynévrites) et dans le déficit en LCAT (lécithine-cholestérol acyltransférase) ou *fish-eye disease*, caractérisée par des opacités cornéennes, une insuffisance rénale. Il n'y a pas d'athérosclérose dans la première ; l'athérosclérose est précoce dans la seconde.

En dehors de ces affections exceptionnelles, l'Apo A1 est diminuée dans les hypertriglycéridémies, l'hypothyroïdie, le diabète et en cas de fibrose hépatique.

Apolipoprotéines B (Apo B)

L'élévation au-delà de 1,30 g/L de l'apolipoprotéine B constitue un facteur de risque de maladie coronarienne (consensus ARCOL). Cette augmentation est le fait des surcharges pondérales, des hyperlipoprotéïnémies (types IIa, IIb, III), du diabète.

L'Apo B est très basse ou nulle au cours de l'abêtalipoprotéïnémie, une maladie rare caractérisée par une ataxie, une rétinite pigmentaire, une acanthocytose et une malabsorption. Cholestérol et triglycérides sont effondrés.

Autres apolipoprotéines

Les autres apolipoprotéines sont rarement dosées.

Le déficit familial en apolipoprotéine C II avec hyperchylomicronémie (maladie exceptionnelle) se traduit par des pancréatites à répétition dès l'enfance ou chez l'adulte.

En pratique courante, le dosage de l'apolipoprotéine A1 et de l'apolipoprotéine B totale n'est pas plus informatif que le dosage du cholestérol-HDL et le calcul du LDL-cholestérol. Il ne se justifie pas dans le cadre de la surveillance d'une hyperlipémie traitée.

ASAT

voir Transaminases

Ascite

L'ascite s'observe dans de nombreuses affections péritonéales : sa ponction exploratrice est systématique.

Objectifs de l'examen

- Connaître la cause d'une ascite ou dépister une complication.

Caractéristiques du liquide

Aspect

Le liquide peut être citrin, hémorragique (hématique s'il existe plus de 10 000 hématies/ μ l, sanglant s'il en existe plus de 100 000/ μ l), puriforme ou chyleux.

Chimie

Le dosage des protéides permet d'opposer les ascites transsudatives contenant moins de 20 g/L de protéides et les ascites exsudatives contenant plus de 30 g/L de protéides.

- Une ascite exsudative évoque une carcinose péritonéale (surtout s'il y a plus de 40 g de protéides/L), une infection tuberculeuse (plus de 30 g/L) ou à germes banals, une ascite pancréatique ou due à une péricardite chronique constrictive.
- Une ascite transsudative est quasiment toujours due à une cirrhose, exceptionnellement à une insuffisance cardiaque.

La concentration en lipides est supérieure à 3 g/L (et souvent 5 g/L) en cas d'ascite chyleuse. Les ascites chyleuses sont provoquées par des cancers ganglionnaires (lymphomes ou métastases) ou digestifs. La vieille distinction entre ascite chyliforme (lipides inférieurs à 3 g/L) et chyleuse (lipides supérieurs à 5 g/L) n'est plus retenue.

Cytobactériologie

La prédominance lymphocytaire d'un exsudat oriente vers une tuberculose ou une pathologie tumorale.

La richesse en polynucléaires neutrophiles d'une ascite fait porter le diagnostic d'infection même si l'examen bactériologique est négatif.

La culture du liquide d'ascite doit être systématique, à la recherche de germes banals et de bacilles tuberculeux. Son résultat peut être tardif.

Clinique

Ascite cirrhotique

L'ascite cirrhotique est jaune clair, transparente. Elle contient de 5 à 20 g de protides/L (sauf après des ponctions répétées où les protides peuvent atteindre 30 g/L).

L'infection du liquide d'ascite, suspectée en cas de fièvre, de douleurs abdominales et/ou d'aggravation de la cirrhose, n'est prouvée en toute rigueur que lorsqu'un germe est isolé par culture. C'est rare et c'est pourquoi d'autres signes — indirects — doivent être recherchés. Contrairement aux épanchements pleuraux, la composition chimique des liquides d'ascite se modifie peu en cas d'infection : il n'y a pas d'augmentation des LDH au-delà du taux sérique, la baisse du rapport glucose dans l'ascite/glycémie est modeste, la diminution du pH (inférieur d'au moins 0,10 au pH artériel) modérée. Aussi est-ce le nombre de polynucléaires dans l'ascite qui est habituellement retenu comme le meilleur signe d'infection lorsqu'il dépasse 75/ μ L.

L'évolution vers un carcinome hépatocellulaire se traduit par un liquide sanglant riche en protides et/ou contenant un taux élevé d'alpha-fœtoprotéine (voir Fiche « Alpha-fœtoprotéine »).

Ascite cancéreuse

L'ascite carcinomateuse peut être citrine, hémorragique ou chyleuse. Très riche en protides (plus de 40 g/L), elle contient souvent beaucoup d'hématies (plus de 10 000/mm) et de leucocytes (plus de 1 000/ μ L). On peut y trouver des cellules carcinomateuses. La fibronectine est augmentée.

Les trois grandes causes d'ascites néoplasiques sont les tumeurs de l'ovaire, les carcinomes hépatocellulaires et les cancers digestifs.

Ascite tuberculeuse

L'ascite de la tuberculose péritonéale est claire, riche en protides (plus de 30 g/L). Les cellules qu'elle contient sont principalement (plus de 70 %) des lymphocytes ; les hématies sont rares. Le BK est rarement mis en évidence tant par l'examen direct que par les cultures, d'où l'intérêt de sa recherche par PCR et du diagnostic histologique.

Ascite pancréatique

L'ascite des pancréatites peut être claire, trouble, hémorragique ou chyleuse. La concentration de l'amylase, qui est très augmentée, oriente le diagnostic.

Aspergillose

Les *Aspergillus* sont des champignons filamenteux, saprophytes, thermotolérants (des moisissures), très répandus dans l'environnement. On en connaît plus de 300 espèces mais seule une dizaine sont pathogènes pour l'homme. L'espèce *A. fumigatus* est la plus souvent isolée (90 % des cas). Elle est responsable d'atteintes respiratoires, ses spores de petite taille étant inhalées distalement.

Les spores sont présentes dans la poussière des maisons, les matières organiques (moquette, feuilles mortes), sur le sol. Leur concentration dans l'air est augmentée par la chaleur et les travaux.

La traduction clinique de l'aspergillose dépend essentiellement de l'hôte (+++) : aspergillose bronchopulmonaire allergique chez l'asthmatique, colonisation des voies aériennes en cas de mucoviscidose, aspergillome sur cavité pulmonaire préformée, aspergillose pulmonaire invasive chez l'immunodéprimé.

Aspergilloses immunoallergiques

Aspergillose bronchopulmonaire allergique (ABPA)

L'aspergillose bronchopulmonaire allergique survient chez l'asthmatique mais aussi chez les patients atteints de mucoviscidose, se traduisant par un asthme fébrile avec hyperéosinophilie.

Le diagnostic est porté sur :

- la positivité des tests cutanés pour *A. fumigatus* ;
- des concentrations élevées d'IgE monospécifiques pour *A. fumigatus*.

Alvéolite allergique extrinsèque

Cette alvéolite lymphocytaire se produit après inhalation massive de spores chez des patients non atopiques, souvent dans un contexte professionnel (poumon du fermier). Elle se révèle par des poussées aiguës pseudo-grippales avec toux fébrile, qui se renouvellent à chaque contact avec l'allergène.

Le diagnostic repose sur :

- la présence dans l'expectoration de filaments mycéliens, cloisonnés, ramifiés à 45°, visibles à l'examen direct après coloration au bleu lactique ou imprégnation argentique ;
- la sérologie, mettant en évidence des anticorps précipitants par double diffusion en gélose ou électrosynérèse (plus rapide) ou ELISA automatisée. Les résultats douteux doivent être confirmés en immuno-électrophorèse.

Aspergillomes

L'aspergillome est secondaire à la colonisation (non invasive) d'une cavité pulmonaire préformée par un conglomérat de filaments de débris cellulaires et de mucus. Il se signale par des hémoptysies, une fièvre résistant aux antibiotiques.

Le diagnostic est fait grâce au scanner qui montre la truffe aspergillaire sous la forme d'une opacité ronde surmontée d'un croissant clair gazeux.

Aspergillose pulmonaire invasive (API)

Cette forme grave d'aspergillose touche les immunodéprimés : les patients greffés (allogreffes de moelle), transplantés (pulmonaires), soumis à des chimiothérapies intensives, traités pour leucémie aiguë ou LMC, neutropéniques, infectés par le VIH.

Elle prend la forme d'une bronchopneumopathie sévère avec douleurs thoraciques, hémoptysies, fièvre résistant à l'antibiothérapie. Le scanner montre souvent des images significatives nodulaires avec signe du halo, traduisant une hémorragie péri-alvéolaire lésionnelle, et du croissant gazeux.

Il est souvent difficile d'apporter une confirmation biologique à ce tableau :

- les hémocultures sont négatives.
- la culture des expectorations ou d'un liquide de lavage alvéolaire sur milieu de Czapek montre en 2 à 8 jours des colonies verdâtres ; au microscope, des filaments serrés et des têtes aspergillaires pas toujours faciles à analyser ;
- l'analyse sérologique n'est possible que chez les patients immunocompétents ;
- chez l'immunodéprimé, la recherche en ELISA d'antigènes solubles galactomananne (composant de la paroi) présents notamment dans le LBA, est sensible, précocément positive, spécifique en dépit de quelques faux positifs avec les pénicillines semi-synthétiques (ampicilline, cloxacilline...) ;
- une PCR *Aspergillus fumigatus* peut être pratiquée sur le sérum.

Bêta-hCG

voir hCG (hormones chorioniques gonadotropes)

Bêta-2-microglobuline (β_2m)

Cette petite protéine (« micro- ») est présente à la surface des cellules nucléées de l'organisme, principalement les lymphocytes, associée aux molécules HLA du complexe majeur d'histocompatibilité dont elle constitue la chaîne légère.

Des molécules de β_2m sont relarguées dans le secteur extracellulaire, sous l'influence de l'interféron γ , lors de certaines proliférations cellulaires ou d'activation du système immunitaire.

La β_2m est filtrée par le glomérule, dégradée par les cellules du tubule proximal.

Objectifs du dosage

- Suivre les patients infectés par le VIH, les patients souffrant de proliférations lymphocytaires B, de maladies inflammatoires chroniques ou transplantés rénaux.

Valeurs usuelles

Dans le plasma, chez l'adulte

▶ < 2,5 mg/L.

Dans les urines

▶ < 370 $\mu\text{g}/24\text{ h}$.

▶ < 300 $\mu\text{g}/\text{g}$ créatinine (34 $\mu\text{g}/\text{mmol}$ créatinine).

Clinique

Maladies lymphoprolifératives

La β_2m sérique est un marqueur de prolifération lymphocytaire au cours du myélome, des lymphomes B (des lymphomes folliculaires en particulier), de la maladie de Waldenström, des leucémies lymphoïdes chroniques.

Conjointement avec celle de l'albumine, la concentration de β_2m est reprise dans le système international de stadification (SSI) du myélome multiple.

Myélome multiple : système international de stadification (SSI)

- Stade 1 : $\beta_2m < 3,5$ mg/L et albumine > 35 g/L.
- Stade 2 : $\beta_2m < 3,5$ mg/L et albumine < 35 g/L.
Ou : β_2m entre 3,5 et 5,5 mg/L.
- Stade 3 : $\beta_2m > 5,5$ mg/L.

Infection à VIH

Chez les patients infectés par le VIH, la β_2m augmente lorsque la multiplication virale est active. Bien que sa concentration soit modérément corrélée avec celle des CD4, son augmentation marque une évolution vers le stade sida. Son dosage régulier fait partie du suivi.

Transplantations rénales

Après transplantation rénale, la β_2m augmente puis revient à la normale au 4^e jour. La persistance d'une valeur élevée au 8^e jour évoque un rejet.

Affections diverses

La concentration de β_2m augmente au cours des hépatites virales chroniques, de la cirrhose biliaire primitive, des affections coliques inflammatoires, de certaines maladies auto-immunes comme le syndrome de Gougerot-Sjögren.

Tubulopathies

Dans les urines, la β_2m est un marqueur d'atteinte tubulaire, les tubulopathies entraînant un défaut de réabsorption des protéines de faible masse moléculaire et une élévation de la concentration et du débit de la β_2m urinaire. Mais son dosage est peu utilisé en pratique courante pour le diagnostic des tubulopathies en raison de son instabilité à pH acide.

Bicarbonates

Les bicarbonates plasmatiques (HCO_3^-), principaux constituants, avec le chlore, de la colonne des anions de l'ionogramme sanguin, constituent le tampon extracellulaire le plus important. Ils se comportent « comme une éponge » capable d'absorber puis d'éliminer les ions hydrogène H^+ : en se combinant aux ions hydrogène, ils forment de l'acide carbonique (H_2CO_3) susceptible de se dissocier pour donner du dioxyde de carbone (CO_2) et de l'eau.

Objectifs du dosage

Le dosage des bicarbonates est inclus dans l'ionogramme sanguin et dans la mesure des gaz du sang. Prêter attention à sa concentration permet de reconnaître et d'évaluer les acidoses et les alcaloses métaboliques car la bicarbonatémie reflète principalement la part métabolique des désordres acido-basiques.

Valeurs usuelles

► 22 à 26 mmol/L (ou mEq/L).

Clinique

Acidoses métaboliques (hypobicarbonatémies) : pH < 7,38 et bicarbonates plasmatiques < 22 mmol/L

L'acidose métabolique est caractérisée par une diminution du pH liée à une diminution des bicarbonates.

Signes

Le signe clinique le plus habituel de l'acidose métabolique est la « dyspnée » de Kussmaul, ou hyperventilation compensatrice *sine materia* (avec examen clinique et radiologique pulmonaire normal), qui n'échappe pas à un examinateur averti.

La gazométrie la confirme, mettant en évidence une diminution de la PaCO_2 , fonction de la bicarbonatémie. La PaCO_2 résultant d'une hyperventilation adaptée est donnée par la formule : $\text{PaCO}_2 = 1,5 \times (\text{Bicarbonates}) + 8$. Si la PaCO_2 mesurée est supérieure, c'est qu'il existe une acidose respiratoire associée (qu'il faut traiter)².

2. On peut aussi estimer rapidement la PaCO_2 attendue en prenant les deux derniers chiffres du pH. Si le pH est de 7,30, alors la PaCO_2 attendue est de 30 mm Hg.

Le tableau clinique des acidoses métaboliques est étroitement lié à la cause de l'acidose. Dans les cas sévères ou prolongés, torpeur et confusion sont fréquentes. Une hyperkaliémie peut compliquer l'acidose et assombrir son pronostic.

Causes

L'acidose métabolique peut être due soit à une consommation des tampons bicarbonates lors d'une surcharge acide, soit à une perte de bicarbonates (digestive ou rénale). Pour distinguer ces deux situations, il est classique de calculer le « trou anionique » (TA), ou différence entre les cations et les anions dosés : $(\text{Na}^+ + \text{K}^+) - (\text{HCO}_3^- + \text{Cl}^-)$. Sa valeur normale est de 16 mmol/L (voir Fiche « Ionogramme ») :

- plus élevée, elle est en faveur d'une consommation ;
- plus basse ou normale, elle est en faveur d'une perte de bicarbonates.

Le trou anionique n'a pas de réalité physiologique. C'est un instrument de classification utile même si, en clinique, la cause d'une acidose métabolique est souvent rendue évidente par le contexte.

Acidoses par surcharges acides (trou anionique élevé, > 16 mmol/L)

Dans ces acidoses, le trou anionique est élevé parce que s'accumulent dans l'organisme des ions H^+ qui « consomment » des tampons bicarbonate ainsi que des anions non chlorés indosés. Ces anions x sont apportés soit par voie exogène soit générés par l'organisme.

Les principales acidoses métaboliques avec trou anionique élevé sont des urgences hospitalières :

- acidose lactique habituellement liée à un choc, à une hypoxémie, une insuffisance hépatique grave, un traitement par les biguanides ou les inhibiteurs de la transcriptase inverse, situations au cours desquelles l'ion lactate s'accumule parmi les anions (voir Fiche « Acide lactique ») ;
- acidocétose du diabète, de l'alcool ou du jeûne, où s'accumule du bêta-hydroxybutyrate qui constitue alors le principal anion non mesuré (voir Fiche « Corps cétoniques ») ;
- insuffisance rénale aiguë ou chronique au cours de laquelle augmentent sulfates et phosphates non mesurés dans la colonne des anions, tandis que diminue la production d'ammoniac, ce qui obère l'élimination urinaire des ions H^+ (voir Fiche « Créatinine ») ;
- intoxications au salicylate, au méthanol, à l'éthylène glycol.

Leur diagnostic est en général évident, sur le contexte clinique.

Si une acidose sévère ($\text{pH} < 7,2$) n'a pas de cause évidente, pensez à l'ingestion d'éthylène glycol ou de méthanol puis à une acidose lactique (voir Fiche « Acide lactique »).

Acidoses par pertes de bicarbonates (trou anionique normal, < 16 mmol/L)

Lorsque l'acidose est liée à des pertes de bicarbonates, ceux-ci sont remplacés par du chlore dans la colonne des anions. Le trou anionique reste normal et cette forme d'acidose métabolique est dite « hyperchlorémique ».

Pertes digestives

La perte de bicarbonates peut être digestive, infrapylorique, lorsque les sécrétions pancréatiques, biliaires ou de l'intestin grêle, riches en bicarbonates, ne sont plus réabsorbées par le côlon du fait d'une maladie inflammatoire de l'intestin, d'une fistule biliaire ou jéjunale.

Pertes rénales : acidoses tubulaires rénales

La perte de bicarbonates peut être rénale, due à une *acidose tubulaire rénale*. Ce diagnostic est à évoquer devant toute acidose hyperchlorémique sans diarrhée ou devant une lithiase urinaire récidivante.

Les acidoses tubulaires proximales sont dues à une fuite urinaire des bicarbonates qui ne sont pas réabsorbés dans le tubule proximal. Dans les acidoses proximales, les urines peuvent s'acidifier si la baisse des bicarbonates est importante. Chez l'enfant, elles sont généralement d'origine génétique, s'inscrivant le plus souvent dans le cadre d'un syndrome de Fanconi (glycosurie normoglycémique, aminoacidurie, hyperphosphaturie) témoignant de la perte de plusieurs fonctions du tubule proximal. Chez l'adulte, elles sont toxiques médicamenteuses.

Les acidoses tubulaires distales sont dues à un défaut de sécrétion des protons dans l'urine terminale (estimé par le dosage de l'ammonium). Le pH des urines ne descend jamais au-dessous de 5,5 même en cas d'acidose profonde. Chez l'enfant, elles sont constitutionnelles de transmission autosomique récessive ou dues à une uropathie obstructive. Chez l'adulte, elles se rencontrent dans le syndrome de Sjögren, les myélomes avec excrétion de chaînes légères, dans les maladies auto-immunes avec hyper-immunoglobulinémie (voir Fiche « Ammoniaque »). Penser à une acidose tubulaire rénale peut être « payant » : le traitement de ces acidoses est simple (du bicarbonate per os) et efficace.

	Acidose rénale	Acidose extra-rénale
pH	> 5,5	< 5,5
Trou anionique urinaire	> 0	< 0
Ammoniurie	Basse	Augmentée

À retenir

- L'acidose métabolique se définit par un $\text{pH} < 7,38$ et des bicarbonates $< 22 \text{ mmol/L}$. La PaCO_2 est diminuée par une hyperventilation compensatrice.
- Si le trou anionique plasmatique est $> 16 \text{ mmol/L}$, alors l'acidose est due à une **consommation** de bicarbonates-tampons par un excès d'ion H^+ :
 - endogène : acidocétose, acidose lactique, insuffisance rénale ;
 - exogène : méthanol, éthylène glycol, salicylés.
- Si le trou anionique est normal avec une hyperchlorémie, alors l'acidose est due à une **perte** de bicarbonates :
 - digestive : infrapylorique (drainages biliaires, fistules intestinales, maladies inflammatoires de l'intestin) ;
 - rénale : acidose tubulaire rénale primitive ou secondaire (Sjögren, myélome, néphropathies interstitielles).
- L'hyperkaliémie est une complication majeure de l'acidose métabolique.

Alcaloses métaboliques (hyperbicarbonatémies) : $\text{pH} > 7,42$ et bicarbonates plasmatiques $> 26 \text{ mmol/L}$

L'alcalose métabolique est caractérisée par une augmentation du pH liée à une rétention de bicarbonates.

Signes

L'alcalose métabolique est le plus souvent asymptomatique ; ce n'est que lorsque l'alcalose est très importante ($\text{pH} > 7,5$), que peuvent survenir des paresthésies péri-buccales, une confusion, des myoclonies, une tétanie hypocalcémique. Elle est associée à une hypercapnie modérée compensatrice et souvent à une hypokaliémie qui constitue son risque principal (troubles du rythme cardiaque).

Causes

En milieu chirurgical ou de réanimation, une alcalose peut se constituer après perfusions excessives de bicarbonates ou transfusions massives. Sinon, elle s'observe dans deux circonstances bien différentes :

- une perte de chlore d'origine gastrique ou rénale ;
- une accumulation de bicarbonates par diminution de la capacité rénale à excréter les bicarbonates dans les urines.

Alcaloses avec déficit chloré, ou chlorosensibles ou de contraction (fréquentes)

Les alcaloses métaboliques sont presque toujours liées à des pertes de chlore dues soit à des vomissements ou des aspirations gastriques, soit à la prise de diurétiques chlorurétiques.

Les pertes gastriques d'HCl entraînent la perte concomitante de Cl et d'ions H⁺. Cette dernière équivaut à un apport de bicarbonates (des ions étant produits au pôle sanguin des cellules gastriques).

Les diurétiques chlorurétiques, notamment les diurétiques de l'anse (chef de file furosémide), enrichissent les urines en chlore et les appauvrissent en bicarbonates.

Ces deux causes (pertes gastriques et diurétiques) provoquent une contraction du volume extracellulaire qui entretient l'alcalose.

Alcaloses sans déficit chloré, ou chlororésistantes (rares)

Rarement, l'alcalose métabolique traduit une perte d'ions H⁺ par le tube contourné distal et la réabsorption concomitante de bicarbonates en rapport avec :

- un excès de minéralocorticoïdes (hyperaldostéronisme primaire ou secondaire, intoxication par la réglisse) ;
- ou une hyper-réninémie (sténose de l'artère rénale, hypertension maligne).

Ces situations ont en commun une hypokaliémie ; le volume extracellulaire est normal ou augmenté (*voir* Fiches « Aldostérone » et « Rénine »).

À retenir

- L'alcalose métabolique se définit par un pH > 7,42 et des bicarbonates > 26 mmol/L. La PaCO₂ est modérément augmentée par une hypoventilation compensatrice.
- L'alcalose métabolique est presque toujours liée à un déficit chloré dû :
 - à des vomissements, une aspiration gastrique prolongée ;
 - à l'usage de diurétiques chlorurétiques.
- Les alcaloses métaboliques sans déficit chloré sont rares : hyperaldostéronismes, hyper-réninismes, déplétions potassiques profondes.
- L'hypokaliémie est une complication majeure de l'alcalose métabolique.

Bilan électrolytique sanguin (BES) voir Ionogramme plasmatique

Bilan lipidique (EAL, exploration d'une anomalie lipidique) voir Cholestérol, Triglycérides

Bilan phosphocalcique voir Phosphore, Calcium, Parathormone, Vitamine D

Bilharzioses

Les bilharzioses, ces « maladies des pieds nus », contractées dans les eaux douces et stagnantes des zones intertropicales, sont très répandues (troisième endémie parasitaire mondiale après le paludisme et l'amibiase).

La bilharziose urinaire due à *Schistosoma haematobium* se révèle par des hématuries et provoque des scléroses de l'arbre urinaire. Elle sévit en Afrique.

La bilharziose intestinale est due aux quatre autres espèces. Elle se révèle par une diarrhée chronique et provoque des hépatosplénomégalies avec hypertension portale. *Schistosoma mansoni* sévit en Afrique et en Amérique (Caraïbes, Brésil), *S. intercalatum* en Afrique équatoriale, *S. japonicum* en Chine et aux Philippines, et *S. mekongi* au Cambodge et au Laos.

Recherche des œufs

Le diagnostic de bilharziose repose sur la mise en évidence d'œufs de bilharzies :

- soit dans les selles enrichies (formes intestinales et hépatiques) ;
- soit dans les urines centrifugées recueillies après effort (formes urinaires) ;
- soit encore dans une biopsie rectale (formes digestives et urinaires).

Les œufs ne sont retrouvés qu'à la phase d'état, 2 à 3 mois après l'infestation. Leur émission est inconstante, leur détection parfois difficile.

Sérologie

Le diagnostic sérologique est plus précoce, utilisable dès la 3^e semaine et plus constant. Il utilise des antigènes extraits de *S. mansoni* et fait appel à plusieurs techniques : ELISA, *western blot*, immunoélectrophorèse, immunofluorescence indirecte. Les titres obtenus sont sans rapport avec la date ou l'importance de l'infestation. Ils sont plus élevés dans les bilharzioses hépatiques.

Certaines bilharzioses très récentes ou très anciennes (urinaires surtout) restent sérologiquement négatives bien qu'évolutives.

Le traitement entraîne souvent dans les 30 jours une élévation du titre des anticorps considérée par certains comme une preuve de l'efficacité thérapeutique. Les anticorps (IgG) diminuent ensuite pendant 18 mois sans disparaître complètement.

Bilirubine

La bilirubine est le produit de la dégradation de l'hémoglobine dans la rate. Libérée dans le plasma, elle est véhiculée vers le foie où elle est conjuguée avec le glycuronate, ce qui la rend soluble dans l'eau, puis elle est excrétée dans la bile vers l'intestin. Dans l'intestin, les bactéries dégradent la bilirubine en urobilinogène dont 80 % sont éliminés dans les selles, ce qui contribue à leur coloration. Le restant est réabsorbé et excrété dans la bile et l'urine (cycle entéro-hépatique).

Tout trouble de ce métabolisme de l'hémoglobine provoque une hyperbilirubinémie et un ictère lorsque la concentration de la bilirubine dépasse 50 $\mu\text{mol/L}$. Le dosage de la bilirubine totale confirme le diagnostic d'ictère. Celui de ses composantes en précise le mécanisme : une augmentation de la dégradation de l'hémoglobine (une hémolyse) entraîne une hyperbilirubinémie non conjuguée ; une perturbation de l'excrétion de la bilirubine postérieurement à sa conjugaison intrahépatocytaire, provoque une hyperbilirubinémie conjuguée.

La bilirubine non conjuguée, libérée par la destruction des hématies et présente dans le sang, est dite « indirecte ». La bilirubine conjuguée dans le foie, soluble dans l'eau et présente dans les voies biliaires, est dite « directe ».

Objectifs du dosage

- Détecter une cholestase (bilirubine conjuguée) ou une hémolyse (bilirubine libre).

Précautions de prélèvement

Éviter la stase veineuse. Rejeter les prélèvements lorsque le garrot a été mis en place plus d'une minute. Éviter l'exposition du prélèvement à la lumière (la bilirubine s'oxyde à la lumière). En pédiatrie, utiliser de préférence des flacons ambrés ou enveloppés de papier d'aluminium.

Valeurs usuelles

- ▶ Bilirubine totale < 12 mg/L (20 $\mu\text{mol/L}$).
- ▶ Bilirubine non conjuguée < 10 mg/L (18 $\mu\text{mol/L}$).
- ▶ Bilirubine conjuguée < 1 mg/L (2 $\mu\text{mol/L}$).

Un ictère est cliniquement décelable lorsque la bilirubine totale dépasse 50 $\mu\text{mol/L}$ (30 mg/L).

Certains nouveau-nés présentent un ictère « physiologique » dû à l'immaturation hépatique. La bilirubinémie peut atteindre 200 $\mu\text{mol/L}$ le 3^e jour. L'ictère disparaît rapidement et, le 5^e jour, la bilirubinémie est inférieure à 35 $\mu\text{mol/L}$.

Clinique

Hyperbilirubinémies conjuguées (les urines sont foncées, les selles décolorées)

Signes

La bilirubine conjuguée (à la différence de la bilirubine libre) est hydrosoluble ; elle peut passer dans les urines après régurgitation du foie vers le sang. L'hyperbilirubinémie conjuguée se reconnaît donc à la présence dans les urines, qui sont foncées, de bilirubine détectable au moyen d'une bandelette réactive.

Causes

Si l'on excepte les très rares déficits de transport de la bilirubine conjuguée (syndromes de Dubin-Johnson et de Rotor, voir encadré), l'hyperbilirubinémie conjuguée est toujours due à une *cholestase*, c'est-à-dire à un obstacle à l'écoulement biliaire « de l'hépatocyte à l'ampoule de Vater ».

En cas de cholestase, bilirubine, phosphatases alcalines, γ -GT et 5'-nucléotidase sont augmentées dans le sang.

Une cholestase peut être extra- ou intra-hépatique. La distinction est faite à l'imagerie selon que les voies biliaires sont dilatées (cholestase extra-hépatique) ou non (cholestase intra-hépatique).

Cholestases intra-hépatiques

Lorsqu'une cholestase est intra-hépatique, les phosphatases alcalines et les transaminases sont élevées. Le taux de prothrombine est plus ou moins abaissé selon la gravité de l'insuffisance hépatique. Les examens de laboratoires (sérologie des hépatites, par exemple, ou tests génétiques chez l'enfant) déterminent la cause de la jaunisse.

Chez l'adulte, la cholestase intra-hépatique est liée à une hépatite, médicamenteuse ou virale ou alcoolique, à une granulomatose ou encore à une cirrhose biliaire primitive (CBP).

Chez l'enfant, elle peut être due à un syndrome d'Alagille (paucité des voies biliaires), un déficit en α_1 -antitrypsine, une mucoviscidose, une cholestase intra-hépatique progressive familiale.

Cholestases extra-hépatiques

Si une cholestase est extra-hépatique, les phosphatases alcalines sont proportionnellement plus élevées que les transaminases. Le taux de prothrombine, abaissé, est corrigé par la vitamine K. Les examens d'imagerie déterminent la cause de la cholestase.

Chez l'adulte, il s'agit le plus souvent d'une lithiase ou d'une tumeur (pancréatique ou des voies biliaires).

Chez le nourrisson, elle est provoquée par une atresie des voies biliaires (cause la plus fréquente), une cholangite sclérosante, plus rarement un obstacle sur les voies biliaires extra-hépatiques.

Hyperbilirubinémies non conjuguées (les urines sont claires, les selles colorées)

Signes

Une hyperbilirubinémie est dite non conjuguée (libre) lorsqu'elle est constituée à 80 % ou plus de bilirubine libre (« indirecte »). L'ictère est alors discret. La bilirubine dépasse rarement 100 $\mu\text{mol/L}$. Les selles sont colorées, foncées par la présence de bilirubine dans l'intestin. Les épreuves fonctionnelles hépatiques sont normales.

Causes

Si l'on excepte les déficits en glycuco-conjugaison (maladie de Gilbert, voir encadré), l'hyperbilirubinémie libre non conjuguée (indirecte) est due à une *hémolyse* : l'anémie est régénérative. L'haptoglobine est abaissée, les LDH sont augmentées.

Toutes les hémolyses augmentent la bilirubine :

- les anémies hémolytiques corpusculaires (Minkowski-Chauffard, déficit en G6PD, anomalies de l'hémoglobine, etc.) ;
- les anémies hémolytiques toxiques, parasitaires, mécaniques ;
- les anémies hémolytiques immunologiques (auto-immunes ou allo-immunes).

Chez le nouveau-né atteint d'hémolyse par incompatibilité foetomaternelle, la production de bilirubine déborde les possibilités d'épuration, faibles à cet âge. La bilirubine non conjuguée qui est liposoluble se répand dans les tissus riches en lipides et imprègne les noyaux gris centraux du cerveau. Cet « ictère nucléaire » peut être mortel ou laisser de graves séquelles neurologiques. Le dosage de l'hémoglobine (ou sa mesure par voie transcutanée) est une urgence.

Ictères familiaux

Le syndrome de Dubin-Johnson (comme le syndrome de Rotor), dû à une anomalie du transporteur canaliculaire de la bilirubine, se traduit par un ictère familial de l'adulte, chronique et isolé, à bilirubine conjuguée (70 %). Les tests hépatiques sont normaux. La courbe d'élimination de la BSP montre une réascension secondaire après 45 minutes, caractéristique, la biopsie hépatique un pigment brun dans les hépatocytes centro-lobulaires.

La maladie de Gilbert (cholémie familiale), due à un déficit partiel en glutamyl-transférase, se traduit par un ictère familial chronique, modéré, isolé, généralement détecté vers la quinzième année. Les tests hépatiques sont normaux. La bilirubinémie (qui doit être dosée après un jeûne prolongé) est exclusivement non conjuguée et ne dépasse pas 50 mg/L (85 $\mu\text{mol/L}$).

Les deux maladies sont totalement bénignes.

BNP (facteur natriurétique de type B)

Le facteur natriurétique de type B ou BNP (*Brain Natriuretic Peptide*) — initialement isolé à partir du cerveau de porc (d'où son nom) — est un peptide synthétisé par les cardiomyocytes.

Il est sécrété sous la forme d'un proBNP secondairement clivé en BNP, la molécule active, et en NT-proBNP, fragment N-terminal du proBNP, inactif. Le dosage de l'une ou l'autre forme donne des renseignements équivalents mais la demi-vie du NT-proBNP étant 3 à 4 fois plus longue que celle du BNP, la concentration du NT-proBNP circulant est supérieure à celle du BNP.

Le BNP est rapidement dégradé dans les cellules de l'endothélium ; l'élimination du NT-proBNP est rénale.

La concentration du BNP et du NT-proBNP s'élève en cas d'insuffisance cardiaque, sous l'effet de l'étirement des fibres myocardiques.

Objectifs du dosage

- Contribuer au diagnostic d'une insuffisance cardiaque, notamment en cas de dyspnée aiguë.
- Évaluer la gravité d'une embolie pulmonaire, d'un infarctus myocardique.

Précautions de prélèvement

Recueillir sur EDTA ou tube plastique (pour le BNP), sur tube sec ou héparine (pour NT-proBNP) et doser rapidement, surtout en cas de dosage du BNP, plus instable.

Valeurs usuelles

La concentration plasmatique de BNP s'élève avec l'âge et en cas d'insuffisance rénale. Elle est plus élevée chez la femme.

À titre indicatif, chez l'adulte (plusieurs méthodes de dosage).

BNP

- ▶ Après 55 ans :
 - < 50 ng/L chez l'homme ;
 - < 75 ng/L chez la femme ;
- ▶ Après 75 ans :

- < 75 ng/L chez l'homme ;
- < 95 ng/L chez la femme.

NT-proBNP

- ▶ Après 55 ans :
 - < 125 ng/L chez l'homme ;
 - < 200 ng/L chez la femme ;
- ▶ Après 75 ans : < 300 pg/mL.

Insuffisance cardiaque

Valeurs seuils :

- ▶ seuil d'exclusion : BNP : 100 pg/mL ; NT-proBNP : 300 pg/mL.

Facteur de conversion :

- Certains laboratoires expriment les résultats en pmol/L : 1 pg/mL = 0,29 pmol/L.

Clinique

Aide au diagnostic d'insuffisance cardiaque

BNP et NT-proBNP sont, avec des performances identiques, des marqueurs de l'insuffisance cardiaque. Leur dosage est utile chez des patients présentant un symptôme peu spécifique comme une dyspnée.

Leur intérêt réside dans leur excellente valeur prédictive négative. En effet, un BNP inférieur à 100 pg/mL (ou un NT-proBNP < 300 pg/mL) permet d'exclure le diagnostic d'insuffisance cardiaque (valeur prédictive négative de 98 %).

En revanche, un BNP supérieur à 400 ng/L (ou le NT-proBNP > 450-1 800 ng/L selon l'âge) a une forte valeur prédictive positive d'insuffisance cardiaque.

Entre le seuil inférieur, celui en deçà duquel l'insuffisance cardiaque est improbable, et le seuil supérieur au-delà duquel l'insuffisance cardiaque est très probable, s'étend une « zone grise » dans laquelle le dosage ne permet pas de conclure formellement. Une échographie est indiquée qui déterminera la fonction systolique et diastolique ventriculaire gauche, et les pressions artérielles pulmonaires.

La valeur supérieure du NT-proBNP est fonction de l'âge, évoluant entre 450 ng/L avant 50 ans et 1 800 ng/L après 75 ans. En cas d'insuffisance rénale (DFG < 30 mL/min), la valeur du seuil d'exclusion reste à 300 ng/L.

Le tableau suivant résume ces notions.

	Seuil d'exclusion d'insuffisance cardiaque	Zone grise	Forte probabilité d'insuffisance cardiaque
BNP (ng/L)	< 100	100-400	> 400
NT-proBNP (ng/L)	< 300	300-450 (< 50 ans) 300-900 (50 à 75 ans) 300-1 800 (> 75 ans)	> 450 (< 50 ans) > 900 (50-75 ans) > 1 800 (> 75 ans)

Valeur pronostique

Insuffisance cardiaque chronique

BNP et NT-proBNP sont des marqueurs pronostiques de l'insuffisance cardiaque gauche chronique quelle que soit sa cause. Ils sont prédictifs de l'aggravation de l'insuffisance cardiaque des risques de réhospitalisation et de décès. Toutefois, il n'est pas démontré que leur élévation indique une modification du traitement. L'HAS n'a pas recommandé le dosage de BNP pour adapter le traitement de l'insuffisance cardiaque en médecine ambulatoire (2010).

Syndromes coronariens aigus (SCA)

La concentration de BNP ou de NT-proBNP est élevée dans les syndromes coronariens aigus. Le pic de BNP/NT-proBNP est observé 24 heures après l'apparition des symptômes et revient à la normale en 4 à 5 semaines. L'amplitude de l'augmentation du BNP/NT-proBNP est un marqueur de mauvais pronostic, permettant d'identifier des patients à risque de dysfonction ventriculaire gauche et de décès indépendamment de l'âge et des antécédents cardiovasculaires (risque majoré si BNP > 80 pg/mL).

Arythmie complète par fibrillation atriale

L'augmentation du BNP ou de NT-proBNP est un facteur indépendant de risque de récurrence à 1 an de fibrillation atriale.

Le BNP est synthétisé en partie par le ventricule droit : une surcharge volumétrique du ventricule droit secondaire à une embolie pulmonaire, une BPCO, une HTAP, augmente le BNP et le NT-proBNP.

Un sepsis ou une inflammation importante induisent une production de cytokines qui augmentent le BNP et le NT-proBNP en dehors de toute insuffisance cardiaque.

BRCA1 et BRCA2 (mutation)

Les gènes *BRCA1* et *BRCA2* (pour *BReast-CANcer*), localisés dans les chromosomes 17 (*BRCA1*) et 13 (*BRCA2*) sont des gènes suppresseurs de tumeurs.

Chez la femme, les mutations altérant ces gènes augmentent le risque de développer un cancer du sein et, en cas de mutation sur le gène *BRCA1*, un cancer du sein et/ou de l'ovaire. Leur transmission se fait sur le mode autosomique dominant avec une pénétrance incomplète. Les altérations des gènes *BRCA1* et *BRCA2* seraient responsables de 5 % des cancers du sein et 10 % des cancers de l'ovaire. Ces cancers sont précoces, survenant avant la ménopause, et agressifs.

Chez l'homme, les mutations de *BRCA2* augmentent le risque de cancer du sein et de la prostate.

Objectifs du dosage

- Évaluer le risque de cancer du sein et/ou de l'ovaire chez des patientes ayant une prédisposition familiale à ces tumeurs.

Valeurs usuelles

600 mutations de *BRCA1* et une centaine de mutations de *BRCA2* ont été répertoriées. Plusieurs techniques de biologie moléculaire (PCR quantitative, CGH array...) permettent de les détecter. Les résultats de l'examen sont généralement rendus en 5 à 6 semaines.

Clinique

Le risque d'altérations de *BRCA1* ou *BRCA2* est plus élevé dans les familles où :

- plusieurs ascendants ont été atteints d'un cancer du sein ou de l'ovaire ;
- au moins une parente a été victime d'un cancer du sein avant 50 ans ;
- un cancer du sein et un cancer de l'ovaire sont survenus chez la même personne ;
- des membres de la famille ont eu un cancer du sein bilatéral ;
- un homme a eu un cancer du sein.

Dans ces cas, une consultation auprès d'une équipe spécialisée en oncogénétique peut être conseillée. L'HAS recommande la mise en place d'un dépistage spécifique lorsque le score d'Eisenger (score obtenu après analyse de l'arbre généalogique et de l'histoire familiale) est > 3.

La majorité des cancers du sein héréditaires est liée à des mutations *BRCA* mais on connaît d'autres mutations et, aujourd'hui, les oncogénéticiens tendent à étudier des panels de gènes comportant notamment *PALB2*, *ATM*, *BRIP1*, etc. Des mutations du gène *PALB2* seraient responsables de 2,4 % des cancers familiaux du sein.

CA 15-3

Le CA (*Carbohydrate Antigen*, souvent appelé *Cancer Antigen*) 15-3 est un marqueur sérique du cancer du sein. C'est une glycoprotéine de surface dont le domaine peptidique est de type « mucine-like » et qui est reconnue par deux anticorps monoclonaux différents mis au point pour son dosage.

Valeurs usuelles

▶ < 30 U/mL (unités arbitraires).

Clinique

Cancer du sein

Le CA 15-3 n'est ni assez sensible (il n'est augmenté que dans 30 % des cancers du sein non métastasés), ni suffisamment spécifique (cf. *infra*) pour pouvoir servir au dépistage du cancer du sein.

Lors du bilan initial d'un cancer du sein, l'augmentation de la concentration de CA 15-3 au-delà de 50 U/mL est généralement reconnue comme facteur de pronostic défavorable ; mais son indépendance n'est pas établie par rapport à d'autres éléments déterminant la stratégie thérapeutique.

Le dosage de l'antigène contribue à la surveillance d'un cancer du sein traité. Il s'élève dans 75 à 90 % des cas de rechutes ou de métastases, sa sensibilité étant plus élevée en cas de métastases osseuses ou pulmonaires que de récives locales.

Dans la surveillance des cancers traités, la **cinétique** du marqueur choisi est plus sensible et plus pertinente que la notion de seuil. Une récive biologique est alors définie par l'élévation exponentielle du marqueur à trois dosages successifs, même inférieurs au seuil. Des logiciels de cinétique permettent la représentation graphique (automatique) en coordonnées semi-logarithmiques de l'évolution des concentrations sériques du marqueur (avec l'axe des concentrations en échelle logarithmique et l'axe des temps en échelle arithmétique) : ils indiquent la concentration initiale, la demi-vie apparente du marqueur, le nadir de concentration, son type de croissance ou de décroissance, et sont de bons indicateurs de l'efficacité ou de l'échec des traitements.

Lors du traitement d'une rechute ou d'une métastase, la baisse du CA 15-3 est l'un des éléments d'évaluation de l'efficacité thérapeutique.

Autres tumeurs

Des concentrations très élevées (< 100 U/mL) de CA 15-3 s'observent dans les cancers de l'ovaire, des poumons et du foie ; des concentrations élevées, mais généralement inférieures à 50 U/mL dans les hépatites chroniques, les affections endocrines auto-immunes.

CA 19-9 (GICA)

L'antigène CA (*Carbohydrate Antigen*) 19-9 est un marqueur du cancer du pancréas, dénommé également GICA (*GastroIntestinal Carbohydrate Antigen*). C'est une glycoprotéine dont le domaine peptidique est de type « mucine-like ».

L'épitope reconnu par l'anticorps monoclonal utilisé pour son dosage est un saccharide de l'antigène du groupe sanguin Lewis. Les sujets dépourvus de gènes *Lewis* (Lewis-négatifs), qui constituent 5 à 7 % de la population générale, ne peuvent synthétiser le CA 19-9. Ils n'en ont pas dans le sang.

Valeurs usuelles

▶ < 37 U/mL (unités arbitraires).

Clinique

Cancers du pancréas

L'antigène CA 19-9 est un marqueur de cancer du pancréas.

Peu sensible et non spécifique, il ne peut être utilisé pour son dépistage mais il contribue au pronostic lors du bilan initial, l'augmentation de la concentration de CA 19-9 étant corrélée avec le volume de la tumeur (et sa résécabilité). Des valeurs supérieures à 1 000 U/ml évoquent une métastase.

Associé au CA 19-9, un nouveau marqueur, la protéine PAM4, augmenterait nettement la sensibilité du dosage dans les formes d'adénocarcinome ductal (90 % des cancers du pancréas).

Associé à l'imagerie, le dosage de l'antigène contribue à la surveillance d'un cancer du pancréas traité. Il s'élève en cas de rechutes ou de métastases, souvent avant l'apparition de signes cliniques (*voir* Fiche « CA 15-3 »).

Autres cancers

L'antigène CA 19-9 est aussi un marqueur des cancers colorectaux. Mais sa sensibilité étant plus faible que celle de l'ACE, le dosage du CA 19-9 n'est pas recommandé dans la surveillance des cancers coliques — il peut être dosé toutefois dans les cas où l'ACE est peu ou pas augmenté. C'est également le dosage de l'ACE qui doit être utilisé chez les patients Lewis-négatifs.

L'antigène CA 19-9 est avec l'ACE (*voir* Fiche « Antigène carcino-embryonnaire ») le marqueur des cystadénocarcinomes mucineux de l'ovaire, qui peut être utilisé pour la surveillance après traitement chirurgical et chimiothérapie.

Il est augmenté dans les carcinomes hépatocellulaires mais sa sensibilité en tant que marqueur de ces tumeurs est plus faible que celle de l'AFP.

Autres affections

Le CA 19-9 s'élève également en cas de pancréatite chronique, et surtout en cas de lithiase du cholédoque compliquée d'angiocholite (jusqu'à plusieurs milliers d'unités).

CA 125 et CA 72-4

Le CA (*Carbohydrate Antigen*, souvent appelé *Cancer Antigen*) 125 et le CA 72-4 sont des marqueurs des carcinomes épithéliaux de l'ovaire.

Le CA 125 est une glycoprotéine exprimée par l'épithélium cœlomique embryonnaire, par les cystadénocarcinomes *séreux* et reconnue par un anticorps monoclonal.

Le CA 72-4, ou TAG-72 (*Tumor-Associated Glycoprotein*), est une glycoprotéine dont le domaine peptidique est de type « mucine-like », exprimée par les cystadénocarcinomes *mucineux* et reconnue par deux anticorps monoclonaux.

Valeurs usuelles

- ▶ CA 125 : < 35 U/mL (unités arbitraires).
- ▶ CA 72-4 : < 4 U/mL (unités arbitraires).

Clinique

Cystadénocarcinomes séreux

Le CA 125 est le marqueur des cystadénocarcinomes séreux de l'ovaire.

Sa spécificité est faible. Des valeurs élevées s'observent également :

- dans des affections gynécologiques bénignes : endométrioses, kystes ovariens, fibromes, infections pelviennes ;
- dans des cancers non ovariens, de l'endomètre, du sein, du poumon, du foie ;
- dans les cirrhoses ascitiques (il peut atteindre 1 000 U/ml), les épanchements péritonéaux et pleuraux non cancéreux.

En revanche, sa grande sensibilité en fait un élément de surveillance des cystadénocarcinomes séreux ovariens.

Au cours du traitement (chirurgical suivi de chimiothérapie dans la majorité des cas), sa diminution témoigne d'une régression des lésions. Une diminution tardive, après le 4^e cycle de chimiothérapie peut inciter à prolonger le traitement.

Après traitement, son dosage régulier contribue au dépistage des récidives à partir de sa cinétique (*voir note à la Fiche « CA 15-3 »*).

Cystadénocarcinomes mucineux

Le CA 72-4 est, comme l'ACE et le CA 19-9, un marqueur des cystadénocarcinomes mucineux de l'ovaire.

Sa spécificité est faible. C'est aussi un marqueur de l'adénocarcinome gastrique (++) et du cancer colorectal.

Associé le plus souvent au dosage de l'ACE et du CA 19-9, il concourt au suivi des cystadénocarcinomes mucineux ovariens, tumeurs dont le pronostic demeure médiocre.

Calcitonine (CT)

La calcitonine (l'ancienne thyrocalcitonine) est synthétisée par les cellules C de la thyroïde et par des cellules neuroendocrines présentes dans divers tissus (poumon, foie, grêle, vessie, parathyroïdes, etc.). C'est un marqueur du cancer médullaire de la thyroïde.

Valeurs usuelles

- ▶ Forme monomérique : < 10 pg/mL.
- ▶ Après injection IV lente de 5 µg/kg de pentagastrine (Peptavlon®) : < 30 pg/mL.

Objectifs du dosage

- Optimiser le diagnostic précoce et le suivi d'un cancer médullaire de la thyroïde.

Clinique

Cancers médullaires de la thyroïde (CMT)

Les cancers médullaires de la thyroïde (5 à 10 % des tumeurs malignes de la thyroïde) dérivent non pas des cellules folliculaires, comme les autres cancers de la thyroïde, mais des cellules C, parafolliculaires, provenant de la crête neurale. Ils sécrètent de la CT et parfois de l'antigène carcino-embryonnaire (ACE).

Ils sont reconnus devant un nodule thyroïdien, parfois une diarrhée chronique ou des flushes. La calcitonine est élevée, supérieure à 35 pg/mL. Le dosage systématique de la calcitonine devant tout nodule thyroïdien permet un diagnostic précoce et un traitement rapide, gage de meilleur pronostic.

Après thyroïdectomie, la CT devient indétectable et reste < 0 mg/L après stimulation par la pentagastrine. Sa ré-ascension indique une récurrence.

Dans 30 % des cas, le cancer médullaire de la thyroïde est un cancer familial à transmission autosomique dominante tantôt isolé tantôt survenant dans le cadre d'une néoplasie endocrinienne multiple de type 2 (NEM2) liée à une mutation du proto-oncogène *RET* de type 2. L'analyse du gène *RET* devant tout cancer médullaire de la thyroïde permet de faire le diagnostic d'une forme familiale et une prise en charge précoce des apparentés à risque.

Formes familiales du cancer médullaire de la thyroïde

- Néoplasie endocrinienne de type 2A (NEM2A), ou syndrome de Sipple (60 % des cas) : cancer médullaire de la thyroïde + phéochromocytome+ hyperparathyroïdie.
- Néoplasie endocrinienne de type 2B, ou syndrome de Gorlin (5 % des cas) : cancer médullaire de la thyroïde + anomalies musculosquelettiques (cyphoscoliose) et parfois phéochromocytome.
- Cancer médullaire de la thyroïde isolé (35 % des cas).

Autres affections

La CT n'est pas spécifique du cancer médullaire de la thyroïde. Des élévations, généralement inférieures à 35 ng/L, se rencontrent dans des affections thyroïdiennes bénignes : thyroïdites, hyperthyroïdie, dans les tumeurs carcinoïdes, les cancers bronchiques à petites cellules, les myélomes, les cancers du sein.

À retenir

- Calcitonine (CT) = marqueur du cancer médullaire de la thyroïde.
- Procalcitonine (PCT) = marqueur de sepsis et d'infection systémique.

Calcium sanguin

Le calcium plasmatique ne représente qu'une fraction minime du capital calcique, car la quasi-totalité (99 %) du calcium se trouve dans le squelette. Mais il intervient comme effecteur de nombreuses enzymes et, à ce titre, joue un rôle important dans l'automatisme cardiaque, la contraction des muscles lisses et striés, la conduction nerveuse. Le maintien d'une calcémie normale résulte du jeu conjugué de trois hormones : la vitamine D, la parathormone et la calcitonine.

Objectifs du dosage

- Rechercher une hypercalcémie devant des symptômes peu spécifiques comme la fatigue, les douleurs articulaires ou musculaires, une polyurie, une anorexie, un prurit.
- Rechercher une hypocalcémie devant des signes de tétanie ou en présence d'une insuffisance rénale chronique.

Le plus souvent le dosage est systématique, soit pour compléter un ionogramme soit dans le cadre d'un bilan phosphocalcique.

Précautions de prélèvement

Prélever sur tube sec ou hépariné. Proscrire EDTA, citrate, oxalate. Patient couché, à jeun en évitant la stase veineuse (la station debout, la période postprandiale, le garrot augmentent le calcium total). Dosage toujours couplé à celui de l'albumine sanguine.

Valeurs usuelles

► 2,20 à 2,60 mmol/L (90 à 105 mg/L).

Facteur de conversion :

- $\text{mg/L} \times 0,025 = \text{mmol/L}$.
- $\text{mmol/L} \times 40 = \text{mg/L}$.

L'interprétation de la calcémie doit tenir compte de l'albuminémie, car une partie du calcium plasmatique est liée aux protéines plasmatiques. Plusieurs formules calculent la calcémie corrigée. Par exemple :

$\text{Calcémie corrigée (mg/L)} = \text{Calcémie (mg/L)} + 0,8 \times [40 - \text{Albuminémie (g/L)}]$

Clinique

Hypercalcémies (calcémie > 105 mg/L, 2,60 mmol/L)

Signes

L'hypercalcémie est souvent asymptomatique et nombre d'hypercalcémies sont découvertes fortuitement. Au-delà de 3 mmol/L, une asthénie, une somnolence, des nausées, des douleurs musculaires, une polyurie peuvent apparaître. L'hypercalcémie (qui diminue QT sur l'électrocardiogramme) peut provoquer troubles du rythme et arrêt cardiaque.

Une hypercalcémie supérieure à 3 mmol/L (120 mg/L) est une **urgence**.

À retenir

- Hypercalcémie légère : < 2,88 mmol/L.
 - Hypercalcémie moyenne : entre 2,88 et 3,5 mmol/L.
 - Hypercalcémie sévère : > 3,5 mmol/L (risque de coma et d'arrêt cardiaque).
- Conseillez une hospitalisation en urgence chaque fois que la calcémie est > 3 mmol/L !

Causes

Les causes d'hypercalcémie sont multiples (plus d'une vingtaine) mais les deux principales sont les cancers osseux et l'hyperparathyroïdie (95 % des cas).

Cancers

Les hypercalcémies néoplasiques, qui sont dues à des métastases ostéolytiques, sont de très loin les plus fréquentes. Elles posent peu de problèmes de diagnostic car, lorsqu'elles surviennent, le cancer est généralement connu, le patient fatigué et algique, les métastases visibles sur les radiographies ou les scintigraphies. L'hypercalcémie coexiste avec une hyperphosphorémie (+++). La PTH est basse.

Le cancer en cause est un cancer bronchique épidermoïde (un tiers des cas), un cancer du sein (un quart des cas), un cancer du rein, un myélome.

Exceptionnellement, l'hypercalcémie est due à la sécrétion par la tumeur (un cancer bronchique anaplasique souvent) d'un peptide mimant l'activité de la PTH (*PTH-related peptide*, PTHrp). Le tableau biologique est alors différent : hypophosphatémie (comme dans une hyperparathyroïdie), élévation marquée des phosphatases alcalines, très forte hypercalcémie mais — signe fondamental —, la PTH est basse ou indosable.

Hyperparathyroïdie

Lorsque l'hypercalcémie ne complique pas un cancer, il faut d'abord évoquer une hyperparathyroïdie primaire. Le contexte clinique est tout différent de celui de l'hypercalcémie néoplasique. Le plus souvent, l'hypercalcémie

est modérée < 2,75 mmol/L, stable, asymptomatique, découverte lors d'un examen systématique (dans ce cas, elle frappe deux fois plus les femmes entre 45 et 65 ans que les hommes) ou lors du bilan d'une lithiase urinaire.

Le diagnostic se fonde sur l'association d'une calcémie élevée et d'une hypophosphatémie inférieure à 0,9 mmol/L (27 mg/L) (+++). La parathormone (PTH) est élevée > 50 pg/ml (80 % des cas) ou normale (20 % des cas), mais toujours inappropriée à l'hypercalcémie.

Une augmentation des marqueurs du remodelage osseux (phosphatases alcalines, hydroxyproline urinaire) est possible. La calciurie est normale ou élevée, > 150 mg/24 h, ce qui exclut une hypercalcémie hypocalciurique familiale, ou syndrome de Marx.³

L'imagerie (principalement la scintigraphie de soustraction et l'échographie) permet de repérer dans 80 à 85 % des cas un adénome parathyroïdien bénin, unique, résectuable chirurgicalement.

Sinon, l'hyperparathyroïdie est due à une hyperplasie des quatre parathyroïdes. Dans ce cas, il faut rechercher une néoplasie endocrinienne multiple (NEM) autosomique dominante : NEM1 (syndrome de Werner) ou NEM2A (syndrome de Sipple). La première associe une atteinte « des 3 P » (Pan-créas, Parathyroïde, glande Pituitaire), la seconde un phéochromocytome, un cancer médullaire de la thyroïde, une hyperparathyroïdie.

Portrait biologique d'une hyperparathyroïdie primaire :

- hypercalcémie PTH normale ou élevée > 50 pg/mL ;
- hypophosphatémie < 0,9 mmol/L ;
- calciurie normale ou élevée > 150 mg/24 h.

Autres causes d'hypercalcémies

Après ces deux causes principales, cancers et hyperparathyroïdie primaire, viennent les granulomatoses où l'hypercalcémie est due à la production anormale par les macrophages d'une grande quantité de 1 α -hydroxylase et de calcitriol (vitamine D active) (voir Fiche « Vitamine D ») : sarcoïdose avant tout, mais aussi histoplasmose, lymphome hodgkinien, à rechercher systématiquement devant une hypercalcémie à phosphatémie normale.

Les autres causes sont très rares — immobilisation prolongée (paraplégies, tétraplégies du sujet jeune), hypervitaminose D — ou ont disparu (syndrome des buveurs de lait et d'alcalins).

Dans ces 3 cas : granulomatose, hypervitaminose D, immobilisation musculaire, la PTH est normale.

3. Due à une mutation inhibitrice du gène du « récepteur sensible au calcium » CaSR (*Calcium Sensing Receptor*), permettant l'adaptation de la sécrétion de PTH à la calcémie le syndrome de Marx est caractérisé par une hypercalcémie à PTH normale et franche hypocalciurie.

Hypocalcémies (calcémie < 90 mg/L, 2,20 mmol/L)

Signes

L'hypocalcémie asymptomatique chez l'adulte peut se manifester chez le nourrisson et l'enfant, par des convulsions. Ses deux risques sont les troubles du rythme cardiaque — attention si l'espace QT est allongé sur l'électrocardiogramme systématique — et le spasme laryngé (+++).

Causes

Elle reconnaît trois causes, l'insuffisance rénale chronique, le déficit en vitamine D et l'hypoparathyroïdie.

Insuffisance rénale chronique (IRC)

L'IRC est la cause la plus habituelle d'hypocalcémie. L'hypocalcémie, constante au cours de l'IRC, est due à l'hyperphosphatémie et à la diminution de la production de calcitriol. Elle provoque une hyperparathyroïdie secondaire délétère, qui tend à la corriger (*voir* Fiche « Parathormone »).

L'hypocalcémie de l'IRC est traitée par des apports de sels calciques et de vitamine D hydroxylée en 1α ou $1,25\alpha$ tant que la phosphorémie est < 2 mmol/L.

Hypovitaminose D

Le déficit en vitamine D est la seconde cause d'hypocalcémie. Il peut s'agir :

- d'une carence d'apport à la suite d'un déficit d'exposition solaire (cause habituelle), d'un régime pauvre en viandes, œufs, poissons gras, ou d'une malabsorption (maladie cœliaque surtout, aussi affection biliaire, pancréatite chronique) ;
- d'une anomalie de la 25-hydroxylation hépatique en cas de cirrhose évoluée ou de la 1α -hydroxylation comme on vient de le voir dans l'insuffisance rénale chronique, présente aussi dans le rachitisme vitaminodépendant de type 1 (de Prader).

Portrait biologique d'une hypovitaminose D :

- hypocalcémie PTH normale ou élevée > 50 pg/mL ;
- hypophosphatémie < 0,9 mmol/L ;
- phosphatases alcalines élevées.

Hypoparathyroïdie

L'hypoparathyroïdie est beaucoup plus rare que les deux causes précédentes. Parfois due à l'ablation malencontreuse des parathyroïdes au cours d'une thyroïdectomie, elle peut aussi être secondaire à une maladie auto-immune polyglandulaire, à une hémochromatose, à une hypomagnésémie sévère (< 0,4 mmol/L) provoquée par un alcoolisme chronique, une malabsorption, un traitement par les dérivés du platine. Elle reste souvent idiopathique.

En cas d'hypoparathyroïdie, l'hypocalcémie s'associe à une phosphorémie élevée, la PTH est basse ou subnormale.

Pseudo-hypoparathyroïdie

Les pseudo-hypoparathyroïdies sont des affections exceptionnelles dues à une résistance des tissus cibles à la PTH : la synthèse de la PTH est normale mais il n'y a pas d'action périphérique. Le tableau est celui d'une hypoparathyroïdie avec hypocalcémie mais la PTH est élevée, ce qui traduit une résistance à l'action de la PTH.

La plus connue est l'ostéodystrophie d'Albright isolée ou s'accompagnant de résistances hormonales multiples. C'est une maladie familiale à transmission autosomique dominante. Les sujets sont de petite taille, obèses, avec une bradymétabolie.

L'exploration des pseudo-hypoparathyroïdies se fait dans des services spécialisés, par mesure de l'AMP cyclique néphrogénique (qui n'augmente pas après administration de PTH synthétique), dosage des phosphates urinaires avant et après injection de PTH et recherche d'une anomalie du gène codant la protéine Gs composante du récepteur de la PTH.

Délétion 22q11.2

L'hypocalcémie est l'un des signes de la délétion 22q11.2 (del 22q11), ou syndrome vélo-cardio-facial.

Sa traduction phénotypique est très variable. La plus connue est le syndrome de Di George (SDG) associant une cardiopathie conotrunconale (type Fallot), un faciès particulier (petite bouche, nez tubulaire, malformation mineure de l'oreille), un déficit lymphocytaire T responsable d'infections à répétition et une hypocalcémie. Le diagnostic est généralement porté avant l'âge de 2 ans devant une cardiopathie avec hypocalcémie.

Devant une hypocalcémie, dosez la créatininémie et la phosphatémie :

- en cas d'hyperphosphatémie :
 - si la créatinine est élevée, il s'agit d'une insuffisance rénale ;
 - si la créatinine est normale, il s'agit d'une hypoparathyroïdie (beaucoup plus rare) ;
- en cas d'hypophosphatémie : il s'agit d'une carence en vitamine D.

Le calcium plasmatique existe sous deux formes : une forme liée aux protéines plasmatiques (dite non ultrafiltrable), une forme diffusible (ultrafiltrable) dont la majeure partie (95 %) est ionisée. Seule cette fraction ionisée est physiologiquement active et régulée.

Les variations du calcium ionisé sont parallèles à celles du calcium total, sauf en cas d'anomalies protidiques (hypoalbuminémie ou augmentation de la concentration des immunoglobulines) ou de trouble de la régulation acido-basique (le calcium ionisé augmente en cas d'acidose et diminue en cas d'alcalose).

Il n'y a pas d'intérêt à doser le calcium ionisé en dehors de ces deux situations. Valeurs usuelles : la moitié du calcium total, soit 1,10 à 1,30 mmol/L. Prélever le matin, sans garrot, pour éviter les variations du pH.

Calcium urinaire

Le calcium est éliminé par les urines (les pertes fécales ou liées à la sueur sont négligeables). Les sorties urinaires de calcium dépendent d'une part de sa concentration dans le glomérule (elle-même en rapport avec les apports alimentaires et l'intensité de la résorption osseuse), et d'autre part de la réabsorption tubulaire (sous l'action de la parathormone). Il n'y a pas de sécrétion tubulaire.

Objectifs du dosage

- Objectif principal : rechercher, chez un lithiasique, une hypercalciurie qui augmente le risque de lithiase récidivante.
- Aussi, rechercher une hypercalciurie en cas d'ostéoporose avant 50 ans, lors de l'exploration d'un trouble mal compris du métabolisme phosphocalcique, lors de la prescription d'une supplémentation calcique.

Précautions de prélèvement

Échantillon d'urines de 24 heures, prélevées dans un bocal sans calcium fourni par le laboratoire.

Prélever à distance (1 mois au moins) d'un geste urologique, d'une colique néphrétique ou d'une fracture, en l'absence de traitement calcique, de prise de vitamine D ou de traitement par les corticoïdes, le furosémide.

Si l'enquête alimentaire fait suspecter un excès de calcium alimentaire, redoser la calciurie après une semaine de régime pauvre en protides, en sel, en produits laitiers, en eaux minérales riches en calcium.

Valeurs usuelles

Chez un sujet bénéficiant d'un apport calcique normal (1 g par jour).

- ▶ Femme : 100 à 250 mg/24 h (2,5 à 6,5 mmol/24 h).
- ▶ Homme : 100 à 300 mg/24 h (2,5 à 7,5 mmol/24 h).
- ▶ Soit : moins de 4 mg/kg par jour ou de 0,1 mmol/kg par jour.
- ▶ Ou : Calcium urinaire/Créatinine urinaire < 0,36.

Facteur de conversion :

- $\text{mg/L} \times 0,025 = \text{mmol/L}$.
- $\text{mmol/L} \times 40 = \text{mg/L}$.

Clinique

Interprétation

Une calciurie est toujours difficile à interpréter, car elle dépend du débit de filtration glomérulaire et du régime (une ration calcique, sodée ou protidique exagérée augmente la calciurie).

Pour interpréter correctement une calciurie, il faut disposer de la créatininémie, mais aussi de la natriurèse, du débit de l'urée urinaire, de la créatininurie :

- une natriurèse > 150 mmol par jour traduit une prise quotidienne de sel approchant les 10 g qui augmente la calciurie ;
- un débit de l'urée urinaire > 5 mmol/kg par jour évoque un régime riche en protides ;
- le dosage de la créatinine urinaire juge de la qualité du recueil urinaire : Créatininurie en mmol/jour = Poids en kg \times (0,2 chez l'homme ; 0,15 chez la femme).

Lithiases urinaires

Lorsque la **concentration** urinaire du calcium dépasse 4 mmol/L, le risque de lithiase augmente..

L'hypercalciurie primitive ou « idiopathique » de l'homme jeune en est la cause habituelle (50 à 70 % des cas). Elle est systématiquement recherchée en cas de lithiase calcique récidivante avec hypercalciurie et calcémie normale. Sa physiopathologie est inconnue, sans doute multifactorielle, (hyperabsorption intestinale du calcium, déficit de réabsorption rénale).

Une concentration urinaire de calcium trop élevée peut être diminuée par simple hyperhydratation (« pissez beaucoup ») ou par les diurétiques thiazidiques.

Hypercalciuries

L'hypercalciurie est définie comme une augmentation du **débit** urinaire du calcium, supérieure à 4 mg/kg/24 h (> 0,1 mmol/kg/24 h).

L'hypercalcémie est la cause habituelle des hypercalciuries.

Toute hypercalcémie, qu'elle soit due à des métastases osseuses, une hyperparathyroïdie, une sarcoïdose, un surdosage en vitamine D, etc., s'accompagne d'une hypercalciurie qu'il est inutile de doser.

En l'absence d'hypercalcémie, penser à une corticothérapie prolongée ou une acidose tubulaire.

Hypocalciuries

L'hypocalciurie est définie comme une excrétion urinaire de calcium < 100 mg/24 h (2,5 mmol/24 h).

Elle est habituellement le reflet d'une hypocalcémie, dont les causes principales sont :

- l'insuffisance rénale ;
- le déficit en vitamine D.

Une hypocalciurie peut également s'observer :

- en cas de prise prolongée de diurétiques thiazidiques ou de régimes désodés stricts ;
- dans les hypomagnésémies familiales primitives ;
- dans le cadre d'une alcalose hypokaliémique ;
- dans le cadre d'une hypercalcémie hypocalciurique familiale (syndrome de Marx, voir Fiche « Calcium sanguin »).

Cannabis

Le dosage du cannabis est surtout pratiqué dans le cadre de la législation concernant la conduite ou de poursuites pénales, plus rarement en médecine du travail.

Qu'il soit fumé ou ingéré, le cannabis libère dans l'organisme des cannabinoïdes qui passent dans le sang. Parmi eux, l'agent psychoactif majeur est le Δ^9 -*trans*-tétrahydrocannabinol, généralement abrégé en tétrahydrocannabinol ou THC. Le 11-hydroxy-tétrahydrocannabinol (11-OH-THC) est également psychoactif, mais à un moindre degré.

THC et 11-OH-THC quittent rapidement le sang pour se fixer dans les tissus riches en lipides, particulièrement l'encéphale, de sorte que leurs concentrations sanguines décroissent très vite après la prise de cannabis. Le pic plasmatique du THC est de l'ordre de 6-8 minutes.

Le THC est ensuite oxydé en carboxy-tétrahydrocannabinol (THC-COOH), principal métabolite trouvé dans l'urine.

Lorsqu'il est ingéré, le cannabis est plus lent à produire des effets mais ceux-ci durent plus longtemps que lorsqu'il est fumé. Les concentrations sanguines sont deux à trois fois plus faibles. Dans le sang prédomine le 11-OH-THC.

Dépistage dans les urines

Le produit recherché dans les urines est le THC-COOH. Ce dérivé reste présent dans l'urine plusieurs jours après la consommation : 1 semaine chez les utilisateurs occasionnels, de 15 à 30 jours chez les fumeurs réguliers. Il permet donc de dépister les consommateurs.

Valeurs seuils

- La valeur seuil dans les urines fixée par l'Union européenne est de 50 ng/mL.

Les urines sont recueillies au laboratoire (un flacon pour le dosage, un ou deux flacons pour les contrôles) dans des flacons en plastique ou en verre silylé.

Les fumeurs de hasch emploient divers procédés, bien connus des laboratoires, pour tenter de diminuer la concentration réelle ou dosable du cannabis dans l'urine. Ils ne peuvent pas toujours être facilement prévenus...

Les dépistages routiers, prévus par l'arrêté du 5 septembre 2001, utilisent des bandelettes qu'il suffit d'imbiber de quelques gouttes d'urines. Ils sont purement qualitatifs. Certains kits permettent des dépistages multiples (amphétamines, benzodiazépines, cocaïne, ecstasy, etc.).

Dosage dans le sang

Les dosages sanguins sont privilégiés par les experts judiciaires car, à la différence des dosages urinaires, ils donnent des indications permettant de dire si le sujet était sous l'influence du cannabis au moment du prélèvement. Ils sont réservés à une trentaine de laboratoires agréés, validés chaque année.

Valeurs seuils

Sont dosés le THC, le 11-OH-THC, qui disparaissent rapidement de la circulation, le THC-COOH qui reste présent dans le sang plusieurs heures après la consommation de cannabis (et dans l'urine plusieurs semaines).

► La valeur seuil dans le sang généralement retenue en France pour le THC est de 1 ng/mL.

L'interprétation des résultats distingue trois cas.

Présence de THC à une concentration > 1 ng/mL, éventuellement de 11-OH-THC (quelle que soit la concentration > 0,2 ng/mL)

La présence de dérivés du cannabis dans le sang indique que le sujet a consommé récemment du cannabis.

Si la concentration de THC est supérieure à celle du 11-OH-THC, le cannabis a été inhalé.

Si la concentration de 11-OH-THC est supérieure à celle du THC, il a été ingéré.

Présence de THC-COOH (concentration > 0,2 ng/mL) et absence de THC et de 11-OH-THC

La présence de THC-COOH indique une consommation de cannabis mais l'absence de THC et de 11-OH-THC montre que cette consommation a eu lieu plus de 6 heures avant le prélèvement.

Si la concentration en THC-COOH est peu élevée (< 20 ng/mL), le sujet n'était plus sous influence de cannabis au moment du prélèvement.

Si la concentration en THC-COOH est élevée, le sujet n'était pas sous l'influence du cannabis au moment du prélèvement mais il consomme habituellement du cannabis.

Concentrations très élevées de THC ou de THC-COOH

Une concentration très élevée en THC (> 20 ng/mL) ne signifie pas que le sujet a inhalé une forte dose mais elle est le signe d'une consommation très récente : dans les minutes qui ont précédé le prélèvement.

Une concentration très élevée en THC-COOH (> 40 ng/mL) n'implique pas une consommation récente, mais montre que le sujet est un « gros » consommateur.

Caryotype et FISH (*Fluorescent In Situ Hybridization*)

On appelle caryotype l'étude cytologique des chromosomes humains.

Objectifs de l'examen

- Dépister des anomalies constitutionnelles présentes sur toutes les cellules (caryotype constitutionnel) ;
- Reconnaître des anomalies acquises, limitées à un clone cellulaire (caryotype tumoral).

Prélèvement

Pour le diagnostic constitutionnel

Les cellules utilisées sont le plus souvent les cellules du liquide amniotique prélevé par amniocentèse et mises en culture rapidement (à partir de 15 SA), parfois celles des villosités chorales prélevées par choriocentèse (à partir de 12 SA) ou, exceptionnellement, les lymphocytes du sang fœtal obtenus par cordocentèse (à partir de 20 SA).

Après la naissance, le caryotype est effectué sur les lymphocytes du sang périphérique (tube hépariné).

Pour le diagnostic tumoral

En cas d'hémopathie maligne, on prélève plutôt la moelle osseuse ; en cas d'impossibilité, des lymphocytes. Pour l'étude des lymphomes, on prélève un fragment de ganglion ou la moelle si elle est envahie, pour celle des cancers des fragments de tissus tumoraux.

Technique

Un caryotype est une photographie des chromosomes prise au moment où ils sont visibles, c'est-à-dire pendant la mitose. Celle-ci est provoquée par l'adjonction d'un mitogène dans le milieu où sont cultivées les cellules analysées.

Les cellules en mitose sont bloquées au stade de métaphase avec de la colchicine, puis soumises à un choc hypotonique, étalées et fixées.

Les chromosomes sont ensuite marqués de façon à visualiser en leur sein des bandes claires et foncées dont la topographie contribue à l'identification de chacun d'eux. Ils sont photographiés, tirés sur papier, découpés, classés par paire selon leur taille décroissante et la position du centromère selon un programme informatique.

Caryotype

Le compte rendu d'un caryotype mentionne d'abord le nombre de chromosomes (46 normalement), puis le sexe chromosomique, puis les anomalies morphologiques constatées. Chez le sujet normal : 46,XX (femme) ou 46,XY (homme).

Caryotype : terminologie

- Chaque chromosome est constitué de deux chromatides reliés par un centromère ; d'où deux bras : l'un court (désigné par p), l'autre long (q).
- Anomalies de nombre :
 - perte d'un chromosome : monosomie ;
 - gain d'un chromosome : trisomie.
- Anomalies de structure :
 - délétion : del ;
 - duplication : dup ;
 - insertion : ins ;
 - inversion : inv ;
 - translocation : t ;
 - translocation réciproque : trcp.
- Translocation : la première parenthèse indique les chromosomes transloqués ; la seconde parenthèse indique les points de cassure. Exemple : translocation entre les chromosomes 4 et 11, en 21 et 23 des bras longs : t(4;11)(q21;q23).

Le caryotype reconnaît :

- les anomalies de *nombre* des chromosomes, qui résultent de la malségrégation d'un chromosome entier : trisomies (chromosomes d'une paire en trois exemplaires au lieu de deux) comme la trisomie 21 (47,XY + 21 : trois chromosomes 21 au lieu de deux) ou le syndrome de Klinefelter (47,XXY, un chromosome Y avec deux chromosomes X au lieu d'un), et monosomies (un seul chromosome au lieu d'une paire) comme le syndrome de Turner (45,X, un seul X) ;
- les anomalies de *structure* d'un chromosome qui résultent de cassures éventuellement suivies de réarrangements : translocation (échange de fragments entre deux paires différentes), anomalie la plus fréquente, fusion (caryotype à 45 chromosomes), délétion (perte d'un segment de chromosome).

Maladies du sang

Les anomalies chromosomiques contribuent au classement et conditionnent le pronostic des hémopathies malignes.

L'anomalie la plus connue est la translocation entre chromosome 9 et chromosome 22 qui donne naissance au « chromosome Philadelphie », avec présence du gène chimérique *BCR-ABL* très caractéristique de la leucémie myéloïde chronique (voir Fiche « Chromosome Philadelphie »).

L'analyse cytogénétique des leucémies aiguës myéloïdes révèle des anomalies chromosomiques qui sont prises en compte dans la classification OMS de 2008 des LAM qui reprend des modifications cytogénétiques définies, comme la translocation $t(15;17)$ induisant le blocage de la différenciation cellulaire au stade promyélocytaire dans la LAM3.

Des anomalies chromosomiques clonales sont également retrouvées dans les leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) :

- les LAL à chromosome Philadelphie (40 % des LAL de l'adulte) sont des LAL pré-B avec une translocation $t(9;22)$;
- les LAL de type Burkitt surexpriment l'oncogène *c-MYC* (situé sur le chromosome 8) à la suite d'une translocation $t(8;14)$ ou $t(8;22)$.

Des anomalies cytogénétiques sont présentes dans les lymphomes non hodgkiniens (LNH) :

- dans les lymphomes de Burkitt, la translocation $t(8;14)$ ou $t(8;22)$;
- dans les lymphomes folliculaires la translocation $t(14;18)$, qui surexprime le gène *bcl-2* ;
- dans les lymphomes du manteau la translocation $t(11;14)$.

Les syndromes myélodysplasiques comportent dans plus de la moitié des cas des délétions sur les chromosomes 5 ou 7. Ces anomalies cytogénétiques sont prises en compte dans la stratification du risque et les indications thérapeutiques (OMS, 2008).

La recherche d'anomalies cytogénétiques fait partie du suivi thérapeutique car elle permet d'évaluer la maladie résiduelle. Les anomalies chromosomiques disparaissent lorsque l'évolution est favorable et réapparaissent (identiques ou différentes) en cas de rechute.

Maladies génétiques

Le caryotype se donne pour objet de rechercher une anomalie génétique :

- en cours de grossesse, lorsqu'est suspecté un syndrome malformatif ;
- en cas de retard intellectuel, d'une association d'un retard mental et d'une dysmorphie faciale, ou de malformations ou d'un retard statural, d'un hypogonadisme ou encore d'anomalie de la différenciation sexuelle chez un enfant ;
- chez l'adulte, dans le cadre d'une enquête génétique menée à l'occasion de la découverte d'une anomalie chromosomique chez un membre de la famille, ou en cas d'azoo-oligo-spermie, de fausses couches à répétition.

Il a particulièrement servi à détecter les anomalies du nombre de chromosomes : trisomie 21, Klinefeter, syndrome de Turner.

Le caryotype a quelques inconvénients : il nécessite une culture cellulaire, parfois longue, et un blocage en métaphase pas toujours bien réalisé. Surtout, il met difficilement en évidence les anomalies de petite taille. Sa résolution (nombre de bandes par lot haploïde, c'est-à-dire pour 23 chromosomes) est de 300 à 350 bandes (400 bandes pour les amniocytes).

Certaines techniques dites de « haute résolution » permettent d'aller jusqu'à 800 bandes mais au prix d'une technique et d'une interprétation délicates. Elles sont utilisées en seconde intention notamment pour rechercher un microremaniement lorsque la clinique est très évocatrice et le caryotype normal.

Cytogénétique moléculaire

Des techniques de cytogénétique moléculaire, comme l'hybridation *in situ* à l'aide de sondes moléculaires marquées par des fluorochromes qui s'hybrident sur leur séquence complémentaire, ou FISH (*Fluorescence In Situ Hybridization*), pallient les inconvénients du caryotype en matière de déficit constitutionnel.

La FISH a une meilleure résolution que le caryotype traditionnel ; elle peut se faire sur des cellules en métaphase mais aussi sur des noyaux interphasiques, ce qui ne nécessite pas de culture cellulaire (d'où une réponse plus rapide) ; elle peut être automatisée.

Elle permet de découvrir des anomalies du nombre des chromosomes, des remaniements de petite taille, des microdélétions que le caryotype standard ne détecte pas.

Le résultat est donné à la suite du caryotype standard (si celui-ci a été pratiqué), séparé par un point. Il est précédé du sigle « ish » (*in situ hybridization*) si l'hybridation a eu lieu sur cellules en métaphase, du sigle « nuc ish » (*nuclear in situ hybridization*) si elle a porté sur des noyaux interphasiques.

Le résultat est de la forme : « 46,XY.ish » ou « 46,XY.nuc ish » + nom du chromosome et de la région analysée (nom de la sonde × nombre de signaux obtenus).

Une FISH peut être pratiquée :

- en seconde intention pour confirmer une anomalie découverte par le caryotype ;
- en première intention :
 - lorsqu'est suspectée une trisomie (hybridation de sondes spécifiques des locus des chromosomes 21, 13 et 18) ;
 - lorsque la clinique évoque une microdélétion.

Diverses sondes sont employées par les généticiens qui permettent de confirmer les syndromes cliniques en rapport avec une microdélétion comme :

- le syndrome de Di George (del22q11.2) ;
- le syndrome de Kallmann (delXp16.3) ;

- le syndrome de Williams (malformation cardiaque, retard psychomoteur, dysmorphie faciale par del7q11.23) ;
- le syndrome de Wolf-Hirschhorn (anomalie faciale, retard de croissance et déficit psychomoteur par del4p16.3) ;
- la maladie du cri du chat (del5p15.2), etc.

L'hybridation génomique comparative, ou CGH (*Comparative Genomic Hybridization*), sur réseau (puces) d'ADN (CGH array), parfois à grands fragments d'ADN (BAC ou PAC), permet de tester par hybridation compétitive un nombre élevé de régions du génome et détecte des anomalies très localisées. Elle tend à remplacer le caryotype pour l'exploration des enfants souffrant d'un déficit intellectuel ou d'une malformation congénitale. Elle est très utilisée en oncogénétique.

Catécholamines

Les catécholamines comprennent l'adrénaline (A) d'origine surrénalienne, la noradrénaline (NA), la dopamine (DA) synthétisées par les neurones du système sympathique et la médullosurrénale.

Adrénaline et noradrénaline sont métabolisées en dérivés méthoxylés, les métanéphrines : métanéphrine (MN) (ou métadrénaline), normétanéphrine (NMN) (ou normétadrénaline), 3MT (dérivé de la dopamine), puis en métabolites acides : l'acide vanylmandélique (VMA) et l'acide homovanillique (HVA). Le catabolisme de la dopamine conduit à l'HVA.

Les catécholamines sont dosées dans le sang mais ce dosage ne représente qu'un instantané car leur durée de vie est très brève : sa sensibilité est faible. Il est utilisé dans le cadre de tests de freination (clonidine). Les dosages urinaires mesurent les catécholamines sous leur forme libre (le dosage global des catécholamines urinaires est obsolète).

Objectif du dosage

Détecter une tumeur neuroendocrine :

- phéochromocytome ;
- neuroblastome.

Précautions de prélèvement

Catécholamines plasmatiques

Prélever sur tube contenant de l'EDTA chez un patient non à jeun (l'hypoglycémie augmente les catécholamines), ne prenant pas de café, ne fumant pas, en régime normosodé depuis 48 heures, à distance de tout traitement antihypertenseur ou intervenant sur le système sympathique.

Mise en place d'un cathéter puis repos allongé d'une heure avant un premier prélèvement. Second prélèvement après une heure de déambulation.

Prélever un volume suffisant de sang (la concentration des catécholamines est faible). Envoyer immédiatement au laboratoire dans de la glace.

Catécholamines urinaires

Recueillir les urines de 24 heures sur acide chlorhydrique 12 N afin d'obtenir un pH de 2 à 3 et les conserver à + 4 °C. Répéter les prélèvements urinaires 3 jours de suite étant donné les variations de la sécrétion tumorale.

Valeurs usuelles

À titre indicatif, chez l'adulte.

Cathécolamines libres plasmatiques

- ▶ Adrénaline plasmatique : < 200 pg/mL (< 1 nmol/L).
- ▶ Noradrénaline plasmatique : < 600 pg/mL (< 4 nmol/L).

Catécholamines libres urinaires

- ▶ Adrénaline : < 20 µg/24 h (< 0,1 µmol/24 h).
- ▶ Noradrénaline : < 80 µg/24 h (< 0,5 µmol/24 h).
- ▶ Dopamine : < 450 µg/24 h (< 3 µmol/24 h).

Métanéphrines libres urinaires

- ▶ Normétanéphrine : < 400 µg/24 h (2 µmol/24 h).
- ▶ Métanéphrine : < 200 µg/24 h (1 µmol/24 h).

VMA et HVA

- ▶ < 8 mg/24 h.

Les valeurs plus élevées chez l'enfant sont rapportées au taux de créatinine et dépendent de l'âge. Se renseigner auprès du laboratoire.

Clinique

Phéochromocytomes

Les phéochromocytomes sont des tumeurs (bénignes le plus souvent) médullosurrénales dans 90 % des cas, abdominales ou thoraciques (« paragangliomes ») dans 10 % des cas. Ils sont recherchés en cas d'hypertension artérielle paroxystique (30 % des cas), d'hypertension rebelle à une trithérapie bien observée, dans le cadre d'une enquête familiale (maladie de Recklinghausen, neuroangiomatose de von Hippel-Lindau, NEM de type 2), ou encore à l'occasion de la découverte fortuite à l'échographie ou à l'IRM d'une tumeur surrénalienne (incidentalomes surrénaliens), une situation de plus en plus fréquente.

L'augmentation dans les urines des cathécolamines (au-delà de 250 µg/24 h) et des métanéphrines libres dosées séparément (ensemble métanéphrine + normétanéphrine > 700 µg/24 h ou 3,7 µmol/24 h) ainsi que du VMA (> 10 mg/24 h) assure presque toujours le diagnostic (spécificité proche de 100 %).

Les phéochromocytomes méritent d'être recherchés car ils peuvent être mortels à la suite d'une poussée d'hypertension paroxystique et représentent une cause curable d'hypertension. Il convient toutefois de garder présent à l'esprit que ce sont des tumeurs exceptionnelles. Avant de demander des dosages des catécholamines, il est utile de rechercher au préalable la triade classique : sueurs profuses, céphalées, palpitations. Elle est présente dans 90 % des cas. Son absence rend le diagnostic peu probable.

Neuroblastomes

Les neuroblastomes (ou sympathomes) sont des tumeurs malignes du jeune enfant (entre 3 mois et 5 ans) développées à partir des ganglions sympathiques abdominaux (60 % des cas) ou thoraciques (30 %). Ce sont des tumeurs graves métastasent rapidement.

En cas de suspicion de neuroblastome (découverte d'une tumeur rétropéritonéale ou du médiastin postérieur), l'augmentation de la dopamine urinaire, associée à celles du VMA et du HVA, est très en faveur du diagnostic.

Céruleoplasmine

Cette glycoprotéine (bleue) d'origine hépatique assure le transport du cuivre dans le plasma.

Objectifs du dosage

- Contribuer au diagnostic de maladie de Wilson ou de maladie de Menkes.

Valeurs usuelles

Céruleoplasmine

- ▶ Chez l'adulte : 0,20 à 0,60 g/L.
 - ▶ Chez le nourrisson : 0,10 à 0,30 g/L.
 - ▶ Chez le nouveau-né : les concentrations sont très faibles (immaturité hépatique) ; les valeurs normales de l'adulte ne sont atteintes que vers 1 an.
- La céruléoplasmine augmente avec l'inflammation et diminue avec l'hypoprotéïnémie.

Cuivre

- ▶ Cuprémie totale : entre 13 et 20 $\mu\text{mol/L}$.
- ▶ Cuprurie : < 0,8 μmol par jour (50 μg).

Clinique

Maladie de Wilson

La maladie de Wilson, ou dégénérescence hépato-lenticulaire, est une affection génétique rare de transmission autosomique récessive. Elle résulte de mutations du gène *ATP7B* porté par le chromosome 13, qui code une protéine assurant le transport du cuivre au sein de l'hépatocyte et son excrétion biliaire.

Le cuivre s'accumule dans le foie, provoquant une hépatite chronique puis une cirrhose. Lorsque les capacités du foie sont débordées, le cuivre infiltre les noyaux gris centraux, l'œil, les os.

La maladie se révèle entre 5 et 35 ans, à un âge moyen de 15 ans, par une hépatite chronique avec gros foie. Un syndrome extrapyramidal apparaît vers 20 ans, associé à des troubles psychiques (souvent dépressifs).

Le diagnostic est fondé sur la présence d'un anneau de Kayser-Fleischer vert, dû à l'accumulation de cuivre à la périphérie de la cornée, sur les anomalies cérébrales visibles en IRM et sur la biologie :

- effondrement de la céruléoplasminémie au-dessous de 0,20 g/L ;
- augmentation de la cuprurie au-dessus de 1,5 μmol par jour (100 μg), signe fondamental ;

- cuivre hépatique dosé sur un fragment de biopsie hépatique très élevé, supérieur à 4 $\mu\text{mol/g}$ de tissu sec.

Le traitement de la maladie de Wilson repose sur l'utilisation, à vie, soit de chélateurs, éliminant le cuivre dans les urines, soit de zinc qui diminue l'absorption du cuivre. Il est parfois nécessaire de recourir à une transplantation hépatique.

Dépistage de la maladie de Wilson

Un dépistage biologique comprenant une céruloplasminémie, une cuprémie et une cuprurie des 24 heures est systématiquement proposé à la fratrie du patient, après l'âge de 3 ans, afin de diagnostiquer et traiter les formes pré-symptomatiques de la maladie.

Deux types d'analyse génétique sont utilisés :

- l'analyse de liaison, ou analyse indirecte, possible lorsqu'il existe un cas de maladie de Wilson dans la famille. Elle a l'avantage de pouvoir être effectuée rapidement car elle ne nécessite pas de connaître les deux mutations ;
- l'analyse directe, qui consiste à rechercher les mutations causales dans le gène codant l'ATP7B sur le chromosome 13. Elle est rendue difficile par le nombre de mutations (plus de 350) et leur diversité.

Maladie de Menkes

La maladie de Menkes est une maladie génétique récessive liée à l'X, due à des mutations du gène *ATP7A* (Xq21.1) codant une protéine de transport du cuivre.

Elle se manifeste dès la période néonatale par un ictère prolongé, un retard staturo-pondéral, des difficultés d'alimentation. Vers l'âge de 6 mois, l'attention est attirée par l'aspect des cheveux qui sont rares, torsadés, cassants, dépigmentés. Puis surviennent une détérioration motrice progressive, une comitialité, un retard mental. Le pronostic est sombre et le décès survient en général avant 5 ans.

Le diagnostic conforté par la diminution de la cuprémie et de la céruloplasminémie, repose sur l'analyse moléculaire.

Acéruéloplasminémie

L'acéruéloplasminémie récemment décrite est une maladie autosomique récessive, se manifestant aux environs de la trentaine par un syndrome extrapyramidal, un diabète sucré et une démence.

La biopsie hépatique montre un contenu en cuivre normal et une surcharge en fer. La céruloplasmine et la cuprémie sont basses, le cuivre urinaire normal.

Chikungunya

Cette virose endémique dans l'Asie du Sud, l'Afrique et l'Inde est devenue d'actualité après les épidémies ayant frappé la Réunion en 2005, l'Italie dans la région de Ravenne en 2007, atteint la France (dans le Var) en 2010. Elle est épidémique aux Antilles françaises depuis 2013.

Elle est due à un arbovirus appartenant à la famille des *Togaviridae*, comme celui qui est responsable de la dengue. Le moustique qui la transmet ou « moustique tigre » appartient au genre *Aedes*.

Clinique

L'incubation est de 2 à 10 jours. La maladie se traduit par une fièvre élevée, accompagnée d'intenses arthralgies touchant les extrémités des membres (poignets, chevilles, phalanges), mais également le rachis (chikungunya signifie « qui marche penché en avant »), plus rarement les hanches ou les épaules, de myalgies, de céphalées. Une éruption maculo-papuleuse facio-tronculaire ressemblant à la rougeole est observée dans plus de la moitié des cas. Une conjonctivite et des hémorragies mineures (gingivorragies) sont possibles. Chez les enfants, les douleurs articulaires sont rares ; la maladie ressemble à une grippe.

L'évolution se fait habituellement vers une amélioration rapide, la fièvre disparaissant en 1 à 10 jours, les arthrites en quelques semaines. Les douleurs articulaires peuvent persister pendant plusieurs mois, notamment chez les personnes âgées, frappant particulièrement les articulations fragilisées (fractures anciennes, arthroses).

Environ 10 % des cas sont asymptomatiques. À l'inverse, des complications neurologiques graves (méningoencéphalites, polyradiculonévrite de Guillain-Barré, neuropathies) ont été décrites lors de l'épidémie de la Réunion chez les personnes âgées et les nouveau-nés.

Le taux de mortalité est estimé à 1 pour 1 000 par la HAS (2013).

Diagnostic biologique

Le diagnostic repose sur RT-PCR qui met en évidence l'ARN viral et la sérologie.

La RT-PCR n'est positive et ne doit être réalisée que dans les 7 jours suivant les premiers signes cliniques.

Au-delà, seules les sérologies par IgM ou IgG sont utiles au diagnostic. Les IgM sont peu spécifiques (faux positifs). Les IgG, qui apparaissent partir du 15^e jour et persistent des années, sont spécifiques. Une seconde sérologie de confirmation est nécessaire au plus tôt 10 jours après le premier prélèvement.

Indications respectives de la RT-PCR et de la sérologie :

- jusqu'à 5 jours après le début des signes (J5) : test direct RT-PCR ;
- entre J5 et J7 : test direct RT-PCR et sérologie ;
- après J7 : sérodiagnostic uniquement (IgG et IgM).

Le chikungunya est une maladie à déclaration obligatoire.

Chlamydia trachomatis

Chlamydia trachomatis sérovars D à K provoque des infections sexuellement transmissibles qui sont fréquentes (les sérovars A, B, C sont à l'origine du trachome, les sérovars L1, L2, L3 sont liés à la maladie de Nicolas et Favre ou lymphogranulomatose vénérienne).

Objectifs de l'examen

- Rechercher une infection asymptomatique chez la femme de moins de 25 ans, chez l'homme de moins de 30 ans, « à risques ».
- Rechercher la cause d'une urétrite chez l'homme, d'une vaginite ou d'une salpingite chez la femme.
- Confirmer le diagnostic de syndrome de Reiter (syndrome oculo-uréthro-conjonctival associant, après une urétrite, conjonctivite et polyarthrite asymétrique des membres inférieurs).

Méthodes

La culture cellulaire sur cellules Mac Coy avec typage des inclusions cytoplasmiques au moyen d'anticorps monoclonaux, ancienne méthode de référence, n'est plus pratiquée car elle est difficile à réaliser (laboratoires spécialisés) et nécessite un prélèvement riche en cellules (écouvillon en plastique) douloureux.

La sérologie ne permet pas de dater l'infection (les anticorps persistent longtemps), elle donne des réactions croisées entre les trois espèces du genre *Chlamydia* (*C. pneumoniae*, *C. psitaci* et *C. trachomatis*). Elle est mise en défaut dans les infections génitales basses où la réponse des anticorps est faible.

Aussi la méthode de choix est-elle la recherche directe de l'ADN de la bactérie par amplification génique (PCR ou méthode proche). Différentes techniques ont été développées qui ont une sensibilité supérieure à la culture cellulaire et une spécificité élevée, proche de 100 %.

Prélèvements

- Chez la femme :
 - symptomatique : prélèvement endocervical sous spéculum à l'écouvillon ;
 - asymptomatique : autoprélèvement vaginal.
- Chez l'homme, recueil du premier jet d'urines (10 mL) 2 heures au moins après la dernière miction.
- Dans les deux sexes, écouvillonnage anal et/ou pharyngé.

Valeurs usuelles

PCR *Chlamydia trachomatis*

▶ Négatif.

Sérologie

▶ Valeur seuil : > 1/64.

La sérologie (titrage des IgG au moyen d'un peptide recombinant spécifique) est réservée au diagnostic :

- ▶ d'une infection haute ;
- ▶ d'une rectite évoquant une lymphogranulomatose ;
- ▶ d'un syndrome de Reiter.

Clinique

Infection urogénitale à *Chlamydia*

L'infection urogénitale à *Chlamydia trachomatis*, serovars D à K, est :

- fréquente, bien plus fréquente que l'infection à *N. gonorrhoeae* ;
- très contagieuse ;
- le plus souvent silencieuse (80 % des cas).

Lorsqu'elle est symptomatique, elle se traduit :

- chez l'homme : par une urétrite paucisymptomatique à urines claires qui entraîne dans 5 % des cas une orchio-épididymite ;
- chez la femme : par une vaginite ou une dysurie évoquant faussement une infection urinaire qui peut se propager aux trompes, provoquant une salpingite douloureuse et fébrile, source de grossesse extra-utérine et de stérilité tubaire ultérieures ;
- dans les deux sexes : par une rectite et/ou une pharyngite.

Lymphogranulomatose vénérienne (LGV), maladie de Nicolas et Favre

La LGV s'observe chez les homosexuels masculins infectés par le VIH, les voyageurs rentrant de zones d'endémie (tropicales). Elle se traduit par des adénopathies inguino-crurales, unilatérales, indolores survenant 2 à 6 semaines après la lésion infectante.

Diagnostic : par PCR *Chlamydia trachomatis*.

Chlore

Le chlore est le principal anion du liquide extracellulaire. Dans le sang, les variations du chlore et des bicarbonates d'une part, du chlore et du sodium d'autre part sont liées. Le dosage du chlore a peu d'intérêt en médecine courante.

Valeurs usuelles

► 100 à 105 mmol/L (100 à 105 mEq/L).

Clinique

Hyperchlorémies (chlorémie > 110 mmol/L)

La chlorémie augmente proportionnellement à la natrémie dans les hypernatrémies (pour la signification de ces hyperchloronatrémies, voir Fiche « Sodium sanguin »).

Une hyperchlorémie sans hypernatrémie s'observe dans l'acidose métabolique lorsque le chlore remplace, dans la colonne des anions, le bicarbonate abaissé à la suite de pertes digestives (acidoses des diarrhées) ou urinaires (acidoses tubulaires rénales). Dans ces acidoses dites hyperchlorémiques, le trou anionique est normal (voir Fiches « Ammoniaque » et « Bicarbonates »).

Dans l'alcalose ventilatoire chronique qui complique des situations très diverses (anxiété, fièvre, sport, haute altitude) ayant en commun une hyperventilation, l'hyperchlorémie — modeste — compense, dans la colonne des anions, la baisse discrète des bicarbonates.

Hypochlorémies (chlorémie < 90 mmol/L)

La chlorémie diminue proportionnellement à la natrémie dans les hyponatrémies (pour la signification de ces hypochloronatrémies, voir Fiche « Sodium sanguin »).

Une hypochlorémie sans hyponatrémie s'observe dans l'alcalose métabolique lorsqu'elle est liée à des pertes de chlore dues soit à des vomissements ou des aspirations gastriques, soit à la prise de diurétiques chlorurétiques (voir Fiche « Bicarbonates »).

Dans l'acidose ventilatoire chronique due à une rétention de CO₂ par hypoventilation alvéolaire (voir Fiche « Gaz du sang »), une hypochlorémie contrebalance, dans la colonne des anions, l'augmentation des bicarbonates d'origine rénale qui tend à compenser l'acidose.

Cholécalciférol *voir* Vitamine D

Cholestérol

Le cholestérol provient pour une part des aliments mais surtout de la biosynthèse hépatique. Dans le sang, il est transporté par des protéines : à 70 % par les lipoprotéines de basse densité ou LDL. Les LDL délivrent le cholestérol aux tissus par l'intermédiaire d'un récepteur qui permet son entrée dans les cellules.

Objectifs du dosage

Rechercher un facteur majeur de risque d'athérosclérose : l'hypercholestérolémie.

Précautions de prélèvement

Prélèvement sur tube sec ou hépariné.

Les repas ont peu d'influence sur la cholestérolémie mais dans le cadre d'une « exploration d'une anomalie lipidique » (EAL) qui comporte le dosage des triglycérides, il est impératif de prélever après 12 heures de jeûne.

Le cholestérol diminue en cas de fièvre ou dans les semaines qui suivent un accident cardiovasculaire et augmente durant les dernières semaines de la grossesse (jusqu'à 40 %). Éviter de prélever dans ces situations.

Valeurs usuelles

Cholestérol total (CT)

► Chez l'adulte, avant 50 ans : < 5 mmol/L (2 g/L).

Les valeurs dépendent de l'âge (faibles à la naissance, augmentant en moyenne de 0,50 mmol/L tous les 10 ans de 30 à 60 ans) et du sexe (plus basses chez la femme).

Facteur de conversion :

- $\text{g/L} \times 2,58 = \text{mmol/L}$;
- $\text{mmol/L} \times 0,387 = \text{g/L}$.

HDL-cholestérol (CHDL)

► Chez l'homme : > 1 mmol/L (0,40 g/L).

► Un peu plus chez la femme : > 1,3 mmol/L (0,50 g/L).

LDL-cholestérol (CLDL)

► Chez l'adulte, avant 50 ans : < 4,1 mmol/L (1,6 g/L).

Clinique

Hypercholestérolémies (cholestérol > 5,5 mmol/L) primitives

Aspects génétiques

Hypercholestérolémies monogéniques

Certaines hypercholestérolémies sont familiales, monogéniques. Elles sont rares mais graves.

Elles sont dues, dans la plupart des cas, à une mutation du gène codant le récepteur cellulaire des LDL (le récepteur de l'Apo B100) grâce auquel les LDL circulantes sont internalisées dans les cellules. En cas de déficit des récepteurs, complet (formes homozygotes) ou partiel (hétérozygotes), les LDL s'accumulent dans le sang et les parois artérielles ; hypercholestérolémie et athérosclérose sont précoces.

Dans la forme homozygote, des dépôts cutanés et tendineux de cholestérol surviennent dès l'enfance (xanthomatose cutanéotendineuse, hypercholestérolémique familiale). Les accidents coronariens se produisent avant 20 ans. Le LDL cholestérol dépasse 5 g/L.

Dans la forme hétérozygote, la maladie est moins sévère. Elle se traduit une fois sur deux par des xanthomes tendineux des achilléens et des extenseurs des doigts (xanthomatose tendineuse hypercholestérolémique familiale). Elle se complique entre 40 et 50 ans chez l'homme, à la ménopause chez la femme, d'athérosclérose coronarienne. Le LDL-cholestérol est compris entre 2 et 4,5 g/L.

Plus rarement, l'anomalie génétique porte non pas sur le récepteur mais sur l'apolipoprotéine B100. Sa traduction clinique est la même que l'hypercholestérolémie familiale par mutation du gène du récepteur des LDL, avec toutefois des xanthomes moins nombreux et plus tardifs. L'élévation du LDL-cholestérol se situe entre 2 et 2,8 g/L.

Hypercholestérolémies polygéniques

La grande majorité des hypercholestérolémies sont polygéniques. Elles n'ont pas de caractère familial, résultant de l'interaction de multiples gènes avec des facteurs environnementaux, ce qui conduit à une surproduction de LDL. Les xanthomes tendineux sont absents mais un xanthélasma et/ou un arc cornéen sont possibles. L'élévation du cholestérol est moyenne ou modérée (entre 5,5 et 9 mmol/L).

Elles sont athérogènes, les complications survenant à un âge plus ou moins tardif selon le degré de l'élévation du cholestérol.

Aspects phénotypiques

L'hypercholestérolémie peut être pure ou associée à une élévation des triglycérides.

Hypercholestérolémie pure (type IIA dans la classification de Frederickson)

Elle est due à une élévation exclusive des LDL.

Le sérum est toujours clair.

L'hypercholestérolémie est isolée, 6 mmol/L sans élévation des triglycérides < 1,5 mmol/L, fixe dans le temps.

Le cholestérol des LDL est très élevé. Le cholestérol des HDL et l'apolipoprotéine AI sont normaux ou diminués.

L'intensité et la précocité du risque d'athérosclérose sont proportionnelles à la cholestérolémie.

Hypercholestérolémie avec hypertriglycéridémie ou mixte (type IIB dans la classification de Frederickson)

Elle est due à une élévation des LDL et des VLDL associée à une hypertriglycéridémie endogène (à préβétalipoprotéine).

Le sérum est tantôt clair tantôt lactescent, car l'hypertriglycéridémie fluctue d'un prélèvement à l'autre.

L'hypercholestérolémie s'associe à une élévation des triglycérides.

Le cholestérol des LDL est modérément élevé. Le cholestérol des HDL est diminué.

Cette forme s'associe souvent à une hyperglycémie avec insulino-résistance. Elle est très athérogène.

Hypercholestérolémies secondaires

Hypothyroïdies

Une hypercholestérolémie > 8 mmol/L est habituelle au cours des hypothyroïdies ; elle serait même fréquemment à l'origine de la découverte d'une hypothyroïdie fruste chez la femme. Le cholestérol total est élevé ainsi que les LDL-lipoprotéines. L'anomalie est partiellement réversible après traitement substitutif (HAS).

Syndromes néphrotiques

Au cours des syndromes néphrotiques, une élévation importante du cholestérol total s'associe à une élévation des LDL-lipoprotéines proportionnelle à la baisse de l'albumine. Le HDL-cholestérol est diminué. Ce profil augmente le risque cardiovasculaire.

Cholestase

La cholestase chronique cause des hypercholestérolémies lorsqu'elle est très prolongée, comme dans la cirrhose biliaire primitive. L'hypercholestérolémie

s'accompagne d'une augmentation des lipoprotéines LDL et HDL. Lors de la progression de la maladie peut apparaître une lipoprotéine X riche en phospholipides et cholestérol mais pauvre en triglycérides. Le risque cardiovasculaire ne semble pas augmenté, sans doute en raison de l'augmentation simultanée des LDL et HDL.

Hypocholestérolémies (cholestérol < 3,5 mmol/L)

Secondaires (fréquentes)

L'hypocholestérolémie s'observe dans les insuffisances hépatiques, les malabsorptions, les hyperthyroïdies.

Familiales (exceptionnelles)

La maladie de Tangier est une maladie très rare, transmise sur le mode récessif, due à des mutations du gène *ABCA1*, qui entraînent une diminution importante du HDL-cholestérol sanguin (< 0,1 g/L). Elle associe une cataracte, une augmentation du volume des amygdales de couleur orangée et, en dépit de l'hypocholestérolémie, une athérosclérose sévère — raison pour laquelle elle a été très étudiée.

Le syndrome de Smith-Lemli-Opitz est une maladie génétique rare, transmise sur le mode récessif en rapport avec un déficit en 7-déhydrocholestérol réductase, une enzyme nécessaire à la dernière étape de la synthèse du cholestérol. Les principales anomalies sont un retard mental, une dysmorphie faciale, des anomalies génitales et des membres.

Cholestérol – Cholestérol des HDL et des LDL

Dans le sang, le cholestérol circule au sein de lipoprotéines classées selon leur densité en ultracentrifugation analytique, en lipoprotéines de haute densité ou HDL (*High Density Lipoprotein*), de basse densité ou LDL (*Low Density Lipoprotein*), de très basse densité ou VLDL (*Very Low Density Lipoprotein*). L'épidémiologie montre que l'augmentation des lipoprotéines légères (LDL, VLDL) est un facteur d'athérome et, qu'à l'inverse, l'élévation des lipoprotéines lourdes (HDL) est un facteur antiathérogène.

Objectifs du dosage

Mieux évaluer le risque cardiovasculaire, chez des patients ayant des antécédents cardiaques personnels ou familiaux ou présentant un ou plusieurs facteurs de risque (tabagisme, hypertension, obésité androïde, diabète).

Le dosage est pratiqué dans le cadre d'une EAL, ou exploration d'une anomalie lipidique.

Exploration d'une anomalie lipidique (EAL)

L'EAL (exploration d'une anomalie lipidique) comporte l'examen de l'aspect du sérum, le dosage du cholestérol total (CT), des triglycérides (TG), du HDL-cholestérol (CHDL) et le calcul de la concentration du LDL-cholestérol (CLDL) par la formule de Friedwald, si la triglycéridémie est inférieure à 3,4 g/L (3,9 mmol/L) :

- $CLDL \text{ (g/L)} = CT \text{ (g/L)} - CHDL \text{ (g/L)} - TG \text{ (g/L)}/5$.
 - $CLDL \text{ (mmol/L)} = CT \text{ (mmol/L)} - CHDL \text{ (mmol/L)} - TG \text{ (mmol/L)}/2,2$.
- (Si les TG sont $> 3,4 \text{ g/L}$, la formule est inutilisable. Il faut doser le LDL-cholestérol par méthode directe enzymatique).

Une EAL normale donne les résultats suivants.

Bilan lipidique normal

- ▶ Cholestérol total $< 2 \text{ g/L}$ (5 mmol/L).
- ▶ LDL-cholestérol $\leq 1,6 \text{ g/L}$ (4,1 mmol/L).
- ▶ HDL-cholestérol $> 0,40 \text{ g/L}$ (1 mmol/L).
- ▶ Triglycérides $< 1,5 \text{ g/L}$ (1,7 mmol/L).

Un bilan pathologique doit être confirmé sur un second prélèvement obtenu après un jeûne strict de 12 heures.

D'après l'HAS, il est inutile de refaire un bilan lipidique avant l'âge de 45 ans chez l'homme, 55 ans chez la femme, sauf en cas de signes cliniques d'athérosclérose ou d'aggravation des facteurs de risque cardiovasculaire. L'*American Heart Association* (AHA) recommande un dosage tous les 4 à 6 ans à partir de l'âge de 20 ans.

Cholestérol des HDL

Valeurs usuelles

- ▶ Homme : > 0,4 g/L (1 mmol/L).
- ▶ Femme : > 0,5 g/L (1,3 mmol/L).

Facteur de conversion :

- $\text{g/L} \times 2,58 = \text{mmol/L}$.
- $\text{mmol/L} \times 0,387 = \text{g/L}$.

Clinique

Hypo-HDL-cholestérolémie

Dans la population générale, il existe une corrélation inverse entre la concentration de HDL-cholestérol et l'incidence des cardiopathies ischémiques aussi bien chez l'homme que chez la femme. Un HDL-cholestérol inférieur à 0,35 g/L (35 mg/dL) est un facteur de risque qui doit être pris en compte quel que soit le LDL-cholestérol.

Ce facteur de risque est souvent associé à une hypertriglycéridémie, un diabète de type 2, une obésité, une HTA, troubles maintenant regroupés sous le nom de « syndrome métabolique » (*Metabolic Syndrome* ou MetS).

Le « syndrome métabolique » est défini par la présence de trois au moins des critères suivants (*National Education Program Adult Treatment Panel III, NCEP ATP III*) :

- HDL-cholestérol < 0,40 g/L chez l'homme, < 0,50 g/L chez la femme ;
- triglycérides > 1,50 g/L ;
- glycémie > 1,10 g/L ;
- pression artérielle (PA) > 130/85 mm Hg ;
- tour de taille > 102 cm chez l'homme et > 88 cm chez la femme.

Le syndrome métabolique prédispose à l'athérosclérose et ses complications. Sa physiopathologie fait encore l'objet de discussions.

Hyper-HDL-cholestérolémie

Elle s'observe dans les hyperalphalipoprotéïnémies (HALP) généralement familiales dont le gène reste inconnu. Le HDL-cholestérol est supérieur à 0,7 g/L chez l'homme, à 0,8 g/L chez la femme. Les VLDL-lipoprotéines et les triglycérides sont abaissés. Ces hypercholestérolémies ne sont pas dangereuses : au contraire, elles garantissent un risque moins élevé de complications cardiovasculaires.

Cholestérol des LDL

Valeurs usuelles

Chez l'adulte.

- ▶ Avant 50 ans, < 1,60 g/L (4,1 mmol/L).
- ▶ Après 60 ans, < 2 g/L (5,2 mmol/L).

Facteur de conversion :

- $\text{g/L} \times 2,58 = \text{mmol/L}$.
- $\text{mmol/L} \times 0,387 = \text{g/L}$.

Clinique

Le LDL-cholestérol est athérogène. Aussi le traitement vise-t-il à abaisser cette fraction.

L'Afssaps a proposé, en 2005, d'adapter le traitement (une statine presque toujours) à cinq niveaux « cibles » de LDL-cholestérol.

Facteurs de risque	Objectif thérapeutique
Aucun	= 2,20 g/L (5,7 mmol/L)
Un seul	= 1,90 g/L (4,9 mmol/L)
Deux	= 1,60 g/L (4,1 mmol/L)
Plus de deux	= 1,30 g/L (3,4 mmol/L)
Antécédents cardiovasculaires	= 1 g/L (2,6 mmol/L)

Les objectifs généraux de traitement pour les patients à haut risque cardiovasculaire (patients en prévention secondaire et patients diabétiques) sont les suivants.

Objectifs généraux de traitement pour les patients à haut risque cardiovasculaire :

- PA < 130/80 mm Hg ;
- cholestérol total < 4,5 mmol/L (1,75 g/L) ;
- cholestérol-LDL < 2,5 mmol/L (1 g/L) ou 2 mmol/L (0,80 g/L) si possible ;
- glycémie à jeun < 6 mmol/L ;
- HbA1c < 6,5 %.

Chromosome Philadelphie (Ph1), transcrit BCR-ABL

Le chromosome « Philadelphie » (référence au lieu de sa découverte par Nowell et Hungerford en 1960) est un chromosome 22 porteur d'une délétion partielle du bras long (22q).

C'est le résultat d'une translocation entre le bras long (q) du chromosome 22, au niveau de la bande 11 avec le bras long (q) du chromosome 9 au niveau de la bande 34. L'anomalie est donc notée $t(9;22)(q34;q11)$.

Sur le chromosome 22 raccourci (Ph1), la translocation met au contact un gène appelé *BCR* (*Break Cluster Region*) du chromosome 22 avec un oncogène, le gène *ABL* (*c-Abl*) du chromosome 9. La fusion de ces gènes (*BCR-ABL*) code la production d'une protéine chimérique dite BCR/ABL ayant une forte activité tyrosine kinase. La présence de cette molécule dans les cellules porteuses de la translocation entraîne une réduction de l'apoptose, une augmentation de la sensibilité de la cellule aux facteurs de croissance et *in fine* l'expansion du compartiment myéloïde : une leucémie.

L'anomalie qui est acquise et clonale apparaît dans une cellule progénitrice pluripotente de sorte que l'on retrouve le Ph1 dans toutes les cellules myéloïdes des lignées granulocytaire, érythrocytaire, mégacaryocytaire, monocytaire et dans les lymphocytes B.

Recherche

La mise en évidence du chromosome Ph1 se fait d'ordinaire dans les cellules de moelle osseuse (2 à 3 mL de moelle prélevée par ponction sternale et recueillie dans une seringue héparinée). En cas de myélémie importante, elle peut être pratiquée sur le sang, dans un tube hépariné.

Elle utilise l'étude cytogénétique des cellules ou l'hybridation *in situ* en fluorescence (FISH, voir Fiche « Caryotype »). Elle peut être remplacée par la détection moléculaire dans le sang du transcrit hybride BCR-ABL par RT-PCR (analyse qualitative).

Clinique : leucémie myéloïde

L'existence d'un chromosome Ph1 est l'un des critères de diagnostic de la leucémie myéloïde chronique (LMC), présent chez 90 à 95 % des malades. Son absence est de mauvais pronostic.

La LMC souvent asymptomatique est découverte à l'occasion d'une NFS systématique montrant une polynucléose et une myélémie faite de métamyélocytes et de myélocytes. Une splénomégalie est habituelle. Dans la moelle, l'hyperplasie myéloïde est harmonieuse sans blastose ni hiatus. Le

pronostic de la maladie a été transformé par les inhibiteurs de la tyrosine kinase dont le chef de file est l'imatinib (Glivec®).

Après traitement, une analyse quantitative (RQ-PCR) évalue la maladie résiduelle (taux de transcrite BCR-ABL). La phase terminale d'acutisation se fait sous forme myéloïde ou dans 20 % des cas sous la forme d'une leucémie aiguë lymphoblastique Ph1⁺.

Ph1 n'est pas spécifique de la leucémie myéloïde chronique. Il est observable dans 40 % des leucémies lymphoblastiques aiguës (LLA) de l'adulte, corrélé avec un mauvais pronostic.

Transcrit BCR-ABL

Le transcrite BCR-ABL est recherché en biologie moléculaire par PCR. En raison des nombreux points de cassure possibles on n'amplifie pas directement l'ADN mais les ARNm correspondants par RT-PCR (qualitative). La RT-PCR permet de rechercher l'ensemble des transcrits. Elle est utile lorsqu'une leucémie myéloïde est « chromosome Philadelphie-négative ».

La qRT-PCR (quantitative) permet de mesurer la quantité de transcrits BCR-ABL et d'évaluer leur cinétique d'évolution au cours du temps. Elle évalue l'efficacité du traitement d'une LMC.

L'objectif est :

- à 18 mois, une diminution du taux du transcrite BCR-ABL $> 3 \log$ (réponse moléculaire majeure ou RMM) ;
- ultérieurement, un taux du transcrite inférieur au seuil de détection (maladie résiduelle non détectable ou réponse moléculaire complète ou RMC).

Un arrêt de la décroissance du taux de BCR-ABL traduit une résistance au traitement.

Une augmentation du transcrite malgré une bonne observance thérapeutique, constatée à deux analyses successives évoque une résistante à l'imatinib.

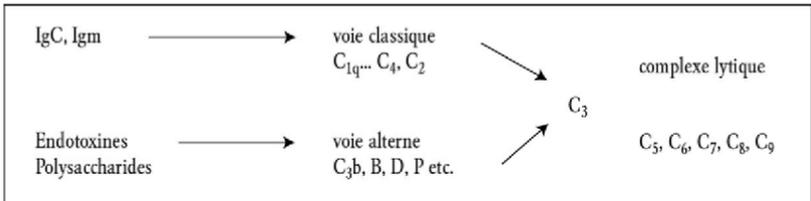
Clairance de la créatinine

Voir Débit de filtration glomérulaire (DFG)

Complément

Le complément (C) est un ensemble d'une trentaine de protéines, circulantes et membranaires (récepteurs des différentes fractions), impliquées dans la défense contre les infections. Elles s'activent en cascade, d'une manière assez comparable aux protéines de la coagulation, et provoquent ainsi divers phénomènes comme la lyse des agents infectieux, la stimulation des granulocytes ou l'élimination des complexes immuns.

Le système du complément comprend deux voies, la voie classique (découverte la première) activée par les complexes antigène-anticorps, et la voie alterne déclenchée par les polysaccharides bactériens et constituant une première ligne de défense, agissant avant l'apparition des anticorps. Les deux voies aboutissent à la formation d'un complexe terminal commun, le complexe lytique.



Les protéines de la voie classique et du complexe lytique sont désignées numériquement de C1 à C9, dans l'ordre de leur découverte. C1 est formé de trois sous-unités C1q, C1r, C1s.

Les protéines de la voie alterne sont désignées par des lettres capitales P (properdine), facteur D, facteur B, etc.

Lorsqu'un composant se divise en deux, le fragment « a » est le plus petit, le fragment « b » le plus grand.

L'activation du complément est contrôlée par plusieurs inhibiteurs. Parmi eux figure l'inhibiteur de C1 ou C1-INH.

Objectifs du dosage

- Rechercher un (rare) déficit héréditaire du complément devant des infections précoces et récidivantes à pyogènes, des méningites, un syndrome hémolytique et urémique atypique ou un angio-œdème.

- Rechercher une consommation du complément évocatrice d'un lupus systémique ou de glomérulonéphrite membranoproliférative.

Précautions de prélèvement

Prélever sur EDTA pour éviter l'activation du complément sur tube sec, si possible sans garrot. Envoyer sans délai au laboratoire, dans de la glace.

Dosage

Mesure de l'activité globale : CH50

Le complément total est mesuré par une méthode « fonctionnelle » qui mesure la quantité de sérum nécessaire pour lyser 50 % des hématies d'une suspension standardisée (en immuno-hémolyse radiale ou par analyseur optique automatisé).

Dosage des fractions

Le dosage pondéral des différentes fractions du complément (par immunonéphélométrie, immunodiffusion radiale ou en ELISA) est réalisé en routine pour C1q, C3 et C4, C1-INH. Les résultats sont souvent exprimés en pourcentage de la valeur normale : on parle de chute du C3 ou C4 pour des valeurs inférieures à 50 % de la normale.

Une interprétation correcte d'un déficit complémentaire nécessite le dosage conjoint du CH50, des fractions C3c (fragment le plus stable de C3 dosé par néphélométrie) et C4.

Des laboratoires spécialisés dosent les produits d'activation du complément (C4a, C3a, C3d) et le complexe terminal C5b-9.

Valeurs usuelles

Les valeurs normales varient en fonction des techniques utilisées. À titre indicatif.

- ▶ Complément total : CH50 = 40 U/mL ou entre 70 et 120 %.
- ▶ C1q = 0,1 à 0,25 g/L.
- ▶ C3 = 0,5 à 1,5 g/L ; c'est la fraction la plus abondante.
- ▶ C4 = 0,2 à 0,5 g/L.
- ▶ C1-INH = 0,15 à 0,35 g/L.

La synthèse des protéines du complément se fait dans le foie. Une insuffisance hépatique diminue ces valeurs.

Clinique

La synthèse du complément est accrue dans toute maladie inflammatoire, et l'hypercomplémentémie fait partie du syndrome inflammatoire. En clinique, seule est recherchée une diminution du complément qui témoigne de la formation de complexes immuns fréquemment rencontrés dans les maladies auto-immunes.

Consommations du complément

Glomérulonéphrites

Au cours des glomérulonéphrites aiguës post-infectieuses (post-streptococciques) marquées par l'apparition brutale d'œdèmes avec hématurie, protéinurie et HTA, l'abaissement du complément total et de C3c est précoce mais transitoire, la guérison s'accompagnant d'un retour à la normale du complément (6 à 8 semaines). Une hypocomplémentémie plus durable doit faire reconsidérer le diagnostic.

Une baisse du complément s'observe dans les glomérulonéphrites chroniques membrano-prolifératives primitives (GNMP) :

- dans les GNMP de type I, la chute du complément est modérée et intermittente, portant sur le C3 et les composants précoces C1q et C4 ;
- dans les GNMP de type II, la baisse du C3c est isolée et profonde ; dans le sérum, un autoanticorps, le facteur néphritique (C3NeF), active la voie alterne.

Lupus érythémateux disséminé (LED)

Le complément total et C4 sont abaissés dans le lupus, en particulier dans les glomérulonéphrites lupiques, par activation de la voie classique par des complexes immuns. La concentration de C3c reste normale.

Déficits héréditaires

Déficits en facteurs

Les déficits homozygotes en composants *précoces* de la voie classique (C1q, C2, C3) sont rares, responsables de syndromes lupiques avec importantes lésions cutanées.

Les déficits homozygotes en composants *terminaux* (C7 surtout mais aussi C5, C6, C8) provoquent des infections récidivantes à *Neisseria* (*N. meningitidis* et *N. gonorrhoeae*) et à un moindre degré à *Streptococcus pneumoniae* (CH50 est effondrée, C3c et C4 sont normaux). *Un CH50 très bas alors que C3c et C4 sont normaux impose un dosage des facteurs de la voie finale commune dans un laboratoire spécialisé.*

Déficits en C1-INH

Un déficit en C1-INH s'observe dans l'angio-œdème à bradykinine (anciennement angio-œdème neurotique héréditaire, terme abandonné). Cette maladie rare se traduit par des œdèmes de la face, des membres ou par des douleurs abdominales. Elle est grave en raison du risque d'œdème mortel de la glotte qu'elle comporte. Elle est généralement héréditaire (transmission autosomique dominante) mais peut être acquise (lymphomes, maladies auto-immunes).

Le diagnostic est confirmé par le dosage de C4 qui est nettement abaissé et par le dosage pondéral et fonctionnel du C1-INH (*voir* Fiche « Inhibiteur de la C1 estérase »).

Complexes solubles

En cas de coagulation vasculaire disséminée, la thrombine produite en excès par l'activation de la coagulation, clive le fibrinogène et libère des monomères de fibrine. Ces monomères de fibrine au lieu de se polymériser pour donner un caillot s'associent soit avec du fibrinogène soit avec les produits de dégradation du fibrinogène (PDF), et forment des complexes solubles dans le plasma et réversibles.

Les complexes solubles peuvent être mis en évidence soit en ajoutant de l'éthanol au plasma (test à l'éthanol), soit en recherchant l'agglutination d'hématies sensibilisées par des monomères de fibrinogène. Leur présence est synonyme de présence de monomères de fibrine.

Objectifs du dosage

- Confirmer le diagnostic de coagulation vasculaire disséminée (CIVD).
- Suivre l'évolution d'une CIVD.
- Distinguer une CIVD d'une fibrinolyse aiguë primaire.

Précautions de prélèvement

Prélever sur citrate de sodium à 3,9 % et veiller à l'absence de toute activation de la coagulation dans le tube qui donnerait un résultat faussement positif. Doser aussitôt après le prélèvement.

Valeurs usuelles

- ▶ Absence de complexes solubles.
(Le résultat du dosage est qualitatif : absence ou présence.)

Clinique

La présence de complexes solubles indique la présence de monomères de fibrine, formés à partir de la molécule de fibrinogène par la thrombine produite en excès. Elle est un signe de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) (*voir* Fiche « Fibrinogène »).

À retenir

- Coagulation intravasculaire disséminée : complexes solubles positifs.
- Fibrinolyse aiguë primaire (rare) : complexes solubles négatifs.

Coombs (test de –)

Le test de Coombs, ou test à l'anti-globuline, cherche à mettre en évidence des anticorps fixés à la surface des hématies et susceptibles de provoquer des hémolyses immunologiques. Il s'agit le plus souvent d'autoanticorps.

Test de Coombs direct

Le test de Coombs direct — ainsi appelé parce qu'il se fait en un seul temps, les hématies étant mises *directement* au contact de l'anti-globuline — met en évidence des anticorps (immunoglobulines) fixés à la surface des *hématies* par une réaction d'agglutination réalisée au moyen d'anti-globulines humaines (des anticorps anti-anticorps) : une anti-globuline polyvalente, une anti-globuline anti-IgG et une anti-globuline anti-complément (C3d). L'anticorps est titré par dilutions croissantes du sérum anti-globulines.

Une réaction positive est ordinairement du type IgG ou IgG + complément. En cas de résultat négatif, des anticorps de classe IgA (rares), IgM, ou dirigés contre d'autres fractions du complément peuvent être recherchés dans un second prélèvement au moyen d'autres anti-globulines spécifiques.

Le test est réalisé par des automates utilisant des techniques d'agglutination avec filtration en gel ou sur microbilles.

Test de Coombs indirect

Ce test a pour objet de mettre en évidence des anticorps antiérythrocytaires dans le *sérum* du malade. Il est dit indirect parce qu'il se pratique en deux temps :

- dans un premier temps, le sérum du patient est mis en présence d'un « panel » d'hématies étrangères, de phénotype connu, afin que les anticorps se fixent sur celles qui possèdent l'antigène de membrane correspondant ;
- dans un second temps est réalisé un test de Coombs direct comme précédemment.

Le test de Coombs indirect est utilisé pour la recherche d'agglutinines irrégulières (RAI) en cas de transfusions ou d'allo-immunisation (*voir* Fiche « Recherche d'anticorps irréguliers antiérythrocytaires, recherche d'agglutinines irrégulières (RAI) »).

Objectifs du test

- Rechercher une anémie hémolytique immunologique, auto-immune le plus souvent (AHAI).

Précautions de prélèvement

Prélever sur citrate ou EDTA en évitant l'hémolyse. Pour une recherche d'agglutinines froides, conserver le prélèvement à 37 °C. Éviter de faire un test de Coombs dans les jours suivant une transfusion.

Clinique

Le test de Coombs permet de reconnaître les anémies hémolytiques « immunologiques », dues à la présence d'anticorps à la surface des hématies, ce qui provoque leur destruction. Elles sont de trois ordres : allo-immunes, auto-immunes et immunoallergiques.

Anémies hémolytiques allo-immunes

Les hémolyses post-transfusionnelles sont dues à des alloanticorps acquis à la suite de transfusions antérieures. Leur détection est réalisée par un test de Coombs indirect.

La maladie hémolytique du nouveau-né est liée à l'immunisation d'une mère Rhésus négatif contre des hématies fœtales Rhésus positif (portant l'antigène d). Le diagnostic repose sur un Coombs direct positif chez l'enfant et un Coombs indirect positif chez la mère.

(Voir Fiche « Recherche d'anticorps irréguliers antiérythrocytaires, recherche d'agglutinines irrégulières (RAI) ».)

Anémies hémolytiques auto-immunes (AHA)

Le diagnostic d'anémie hémolytique auto-immune repose sur :

- la nature hémolytique de l'anémie, qui est normo/macrocitaire régénérative, s'accompagnant d'une élévation de la bilirubine libre, des LDH et d'une baisse de l'haptoglobine ;
- la positivité d'un test de Coombs direct qui prouve l'existence d'un anticorps à la surface des hématies et précise sa classe : IgG avec ou sans complément, IgM.

Selon la température où se produit l'agglutination lors du test de Coombs, on distingue :

- des anticorps « chauds », actifs entre 37 et 40 °C, des IgG en général ;
- des anticorps « froids », actifs à moins de 30 °C, des IgM pour la plupart.

AHA à autoanticorps chauds (75 % des AHA)

Les anémies hémolytiques auto-immunes à anticorps « chauds », les plus fréquentes, sont révélées par un test de Coombs de type IgG ou IgG + complément.

Dans la moitié des cas, elles compliquent :

- une maladie auto-immune systémique (lupus notamment) ou d'organes (thyroïdite, hépatite auto-immune) chez le sujet jeune ;
- une prolifération lymphocytaire B de bas grade (lymphome, leucémie lymphoïde chronique, maladie de Waldenström) chez le sujet de plus de 60 ans.

L'autre moitié reste idiopathique.

AHAI à autoanticorps froids

Les anémies hémolytiques auto-immunes à autoanticorps « froids » sont recherchées lorsque le test de Coombs est de type complément isolé.

Elles peuvent être aiguës, survenant chez l'enfant au décours d'infections virales : rougeole, primo-infection à EBV ou à CMV, infection rhinopharyngée, chez l'adulte après une pneumonie à mycoplasme. Elles sont alors peu marquées, souvent asymptomatiques, d'évolution transitoire favorable.

Les anémies hémolytiques à autoanticorps froids chroniques survenant chez l'adulte de plus de 60 ans sont décrites sous le nom de « maladie des agglutinines froides » (*voir* Fiche « Agglutinines froides »). Elles sont dues à une immunoglobuline monoclonale, de classe IgM kappa, ayant une activité anticorps anti-hématies et sécrétée, dans 70 % des cas, au cours d'une hémopathie lymphoïde B (maladie de Waldenström, notamment). Le titre des agglutinines froides est très élevé, en général supérieur au 1/1 000.

Anémies hémolytiques immunoallergiques médicamenteuses

De nombreux médicaments (pénicilline et ampicilline, la plupart des céphalosporines de seconde et troisième générations, la rifampicine, certains AINS, la lévodopa, la fludarabine, etc.) peuvent provoquer une anémie hémolytique.

Deux mécanismes :

- dans le premier, des complexes anticorps-médicaments viennent se fixer sur les hématies et activent le complément ; l'anticorps est généralement de classe IgM ; l'hémolyse, intravasculaire, est aiguë ;
- dans le second, le médicament-allergène est adsorbé sur la membrane de l'hématie ; l'anticorps est de classe IgG ; l'hémolyse, intratissulaire, est progressive.

À retenir

Anémie hémolytique auto-immune (AHAI) = anémie régénérative avec augmentation de la bilirubine non conjuguée et des LDH et test de Coombs positif (de type IgG ou IgG + complément).

- L'AHAI à anticorps chauds (70 % des cas) s'observe :
 - chez le jeune, dans le cadre d'une maladie auto-immune ;
 - chez l'homme de plus de soixante ans dans le cadre d'une prolifération B.
- L'AHAI à anticorps froids s'observe :
 - chez l'enfant lors d'une infection virale ;
 - chez l'homme de plus de 60 ans dans le cadre d'une « maladie des agglutinines froides » au cours d'une prolifération B.

Coproculture

La coproculture a pour objet de mettre en évidence, au sein d'une flore fécale anaérobie et complexe, la bactérie responsable d'une diarrhée infectieuse. La plupart des diarrhées aiguës guérissent spontanément en moins de 3 jours. La majorité d'entre elles sont virales (rotavirus, norovirus, calicivirus). C'est dire que la coproculture a des indications limitées.

Indications de l'examen

- Rechercher une cause microbienne à une diarrhée aiguë durant depuis plus de 5 jours ou grave retentissant sur l'état général (déshydratation) ou très fébrile ($> 39\text{ }^{\circ}\text{C}$) ou s'accompagnant de signes d'invasion muqueuse (glaires ou sang dans les selles) ou s'inscrivant dans le cadre d'une toxoinfection alimentaire collective (TIAC).
- Identifier un colibacille au cours d'une épidémie de crèche.
- Rechercher un portage asymptomatique au sein d'une équipe de restauration.

Salmonelles, shigelles, *Campylobacter* et *Yersinia* sont recherchés systématiquement par le laboratoire. Les autres germes doivent faire l'objet d'une demande explicite : par exemple *E. coli* entérotoxigène (EPEC) chez l'enfant de moins de 3 ans, *Clostridium difficile* en cas d'antibiothérapie en cours ou récente.

Précautions de prélèvement

Les selles sont recueillies dans un récipient propre. Il en est prélevé aussitôt une petite quantité qui est mise dans un tube stérile hermétique à usage unique et portée rapidement au laboratoire (ou, à la rigueur, gardée moins de 12 heures à $+ 4\text{ }^{\circ}\text{C}$). Chez le nourrisson, on peut se contenter d'un écouvillonnage rectal.

Clinique

Diarrhées aiguës sécrétoires toxigènes

Le tableau clinique est celui d'un syndrome cholériforme fait d'une diarrhée aqueuse profuse déshydratante.

***E. coli* entérotoxigène (ETEC)**

E. coli entérotoxigène est l'agent habituel de la « turista ». Il peut être recherché dans les selles lorsqu'un patient souffre d'une diarrhée anormalement prolongée au retour d'un pays en voie de développement.

Staphylocoque

Les toxi-infections alimentaires à staphylocoque se traduisent par une diarrhée précoce (2 à 4 heures après l'ingestion) non fébrile. Elles sont dues à une toxine présente dans l'aliment incriminé. La coproculture n'a pas d'indication ; c'est dans l'aliment suspect qu'il faut chercher le staphylocoque responsable — d'autant que la présence de staphylocoque dans les selles est fréquente chez les sujets sains.

Vibrio cholerae

Il est responsable du choléra qui sévit en Afrique et en Inde. Il est identifié à l'examen direct des selles qui montre un bacille Gram⁺ et se traduit par une diarrhée aqueuse particulièrement abondante et déshydratante.

Diarrhées aiguës invasives

Le tableau clinique est celui d'une dysenterie faite de selles afécales glai-reuses hémorragiques ou d'une bactériémie (salmonelloses).

Shigelles

En cas de diarrhée sanglante et fébrile, la coproculture permet de reconnaître une shigellose (*S. dysenteriae*, *S. sonnei* ou *S. flexnerii*) ou, chez l'adulte jeune entre 15 et 25 ans, une infection à *Campylobacter*, deux infections qui ne sont mises en évidence que par la coproculture, les hémocultures étant constamment négatives.

Salmonelles

Les salmonelloses dites « mineures » (*S. typhi murium*, *S. enteritidis*, *S. wien*, etc.) sont la première cause de toxi-infections alimentaires. Elles se traduisent par une diarrhée survenant tardivement après l'ingestion (12 heures) souvent fébrile.

Un portage asymptomatique peut persister jusqu'à 4 semaines après la guérison clinique. Il est utile de dépister ces porteurs chez les professionnels de l'alimentation.

Escherichia coli entéro-hémorragique (EHEC)

Escherichia coli entéro-hémorragique (EHEC), nouvellement nommé *E. coli* producteur de shigatoxines (STEC), produit des toxines appelées shigatoxines en raison de leur ressemblance avec celles de *Shigella dysenteriae*. Chez l'enfant de moins de 3 ans, ce colibacille provoque des diarrhées sanglantes après ingestion de lait cru ou de viande bovine (les bovins abritent EHEC) mal cuite. Il est à l'origine du syndrome hémolytique et urémique, première cause d'insuffisance rénale aiguë chez l'enfant. La coproculture identifie le plus souvent *E. coli* O157 :H7 ou O104 :H4. La toxine responsable peut être mise en évidence par amplification génique *in situ*.

Diarrhées post-antibiothérapie

Les antibiotiques — l'acide clavulanique notamment — donnent souvent une diarrhée modérée sans fièvre ni douleur. Une coproculture n'est pas nécessaire.

Les infections à *Clostridium difficile* (un bacille anaérobie, Gram⁺, non invasif, sécréteur de deux toxines A et B) compliquent n'importe quel traitement antibiotique mais particulièrement les traitements par les bêtalactamines, les fluoroquinolones, la clindamycine.

Elles se traduisent par une colite pseudo-membraneuse. Cette dernière se révèle par une diarrhée fébrile et douloureuse faite de selles crémeuses verdâtres. Elle est confirmée par l'endoscopie colique qui montre les fausses membranes jaunâtres. Elle peut se compliquer d'un mégacôlon toxique, de choc septique.

La culture du germe se fait en anaérobiose sur milieu sélectif. Les colonies ont un aspect mat de « verre dépoli étoilé » et dégagent une odeur de crottin de cheval. La culture doit être suivie de la mise en évidence de la toxine B dans un filtrat de selles déposé sur une culture cellulaire (donne un effet cytopathogène).

Aujourd'hui, le diagnostic d'infection à *Clostridium difficile* est porté sur la mise en évidence, dans les selles, des toxines A et B et de la glutamate déshydrogénase (GDH, une enzyme spécifique de *C. difficile*) microbiennes. Les tests immuno-enzymatiques (ELISA) de seconde génération permettent ces trois identifications en moins d'une heure. Ils ont l'inconvénient d'être relativement peu sensibles (de l'ordre de 80 %).

La PCR en temps réel, méthode sensible spécifique et rapide (résultats en 2 heures) pour détecter la toxine B, est de plus en plus utilisée.

Valeurs usuelles

- ▶ La présence dans les selles de salmonelle, de shigelle, de *Campylobacter*, de *Yersina enterocolitica* est toujours pathogène.
- ▶ En cas de suspicion de diarrhée à staphylocoque, le germe se recherche dans l'aliment, non dans les selles.
- ▶ *Escherichia coli* entéro-hémorragique (*E. coli* producteur de shidatoxines, ou STEC) peut provoquer un grave syndrome hémolytique et urémique chez l'enfant.
- ▶ En cas de diarrhée chronique, une coproculture n'est jamais indiquée.
- ▶ Devant une diarrhée post-antibiotique, pensez au *Clostridium difficile* : mettez en évidence le gène de sa toxine par PCR.

Corps cétoniques

Les corps cétoniques (l'acétone, l'acide acéto-acétique et l'acide β -hydroxybutyrique) sont le produit du métabolisme intra-hépatique de certains acides aminés dits « cétoformateurs » et des acides gras libérés par la lipolyse des tissus adipeux. Ce sont des substrats énergétiques utilisables par les muscles et le cerveau qui pallient les déficits en glucose (jeûne, carence en insuline).

Au pH du plasma, ces acides sont totalement ionisés : aussi, lorsque la production de corps cétoniques est très importante et dépasse les possibilités d'élimination rénale, il se produit une inondation de l'organisme par les ions H^+ : une acidose.

Les corps cétoniques se recherchent :

- dans les urines au moyen de comprimés ou de bandelettes sensibles : Acetest[®], Ketodiastix[®], Kétodiabur[®], qui recherchent l'acétone et l'acide acéto-acétique ;
- dans une goutte de sang capillaire au moyen d'appareils d'autosurveillance.

Objectifs de l'examen

Rechercher une cétose :

- chez un diabétique de type 1 ou insulinotraité possiblement déséquilibré ;
- chez un patient non diabétique mais alcoolique ou souffrant de vomissements incoercibles ;
- ou encore chez un enfant fébrile et vomissant ou suspect de maladie métabolique.

Valeurs usuelles

Urines

► Normalement les urines ne contiennent pas de corps cétoniques.

Les réactions positives sont exprimées en « + ». Les correspondances entre « + » et millimoles sont les suivantes (*résultats exprimés en acide acéto-acétique*) :

- Réaction positive (+) : 0,10 à 0,30 g/L (1 à 3 mmol).
- Réaction positive (++) : 0,30 à 0,80 g/L (3 à 8 mmol).
- Réaction positive (+++) : > 0,80 g/L (8 mmol).

Sang capillaire (3 β -OHB)

► Cétonémie capillaire < 0,2 mmol/L.

Clinique

Diabète sucré

Chez le diabétique, la présence de corps cétoniques dans les urines (et/ou dans le sang) traduit une carence en insuline. La recherche de corps cétoniques est un élément majeur de la surveillance du diabète de type 1 ou insulino-traité. Elle s'impose en cas de douleurs abdominales, de nausées (signes précurseurs d'acidocétose), en cas de stress, avant une intervention chirurgicale, et chaque fois que la glycémie (mesurée au laboratoire ou avec un appareil d'autosurveillance) dépasse 14 mmol/L (2,5 g/L).

L'association d'une glycémie > 14 mmol/L et d'une cétonémie capillaire > 0,6 mmol/L implique l'injection supplémentaire d'insuline rapide ou d'un analogue rapide de l'insuline puis l'augmentation des doses journalières d'insuline. Il faut également assurer un apport suffisant de glucides au cours des repas. Une cétonémie > 3 mmol/L indique une acidocétose et impose une hospitalisation d'urgence.

L'acidose diabétique est une acidose métabolique avec trou anionique élevé, associée à une déshydratation extracellulaire importante liée à la diurèse osmotique et à des pertes hydrosodées digestives. Dans le sang, l'hyperglycémie est élevée, supérieure à 20 mmol/L. Le pH artériel est abaissé au-dessous de 7,30, confinant à 7 dans les formes graves. Les bicarbonates plasmatiques sont effondrés (en moyenne 6 mmol/L), le trou anionique est supérieur à 16 mmol/L. La natrémie est d'ordinaire abaissée. La kaliémie est élevée proportionnellement à l'acidose. L'osmolalité plasmatique mesurée est toujours élevée. La créatinine est élevée de façon artéfactuelle car les corps cétoniques interfèrent avec son dosage par les automates.

Cétose de jeûne

Un jeûne prolongé, un régime type Dukan strictement suivi, un sevrage de l'alcool chez un patient dénutri augmentent la production de corps cétonique et peuvent être à l'origine d'une cétose. C'est l'acide bêta-hydroxybutyrique (β -OHB) qui prédomine dans les urines. Les bandelettes réactives (qui détectent mal l'acide β -OHB) peuvent sous-estimer la cétonurie. La glycémie est normale.

Vomissements acétoniques de l'enfant

Chez les enfants dont les réserves glyco-géniques sont réduites, le jeûne, les vomissements répétés, les états fébriles augmentent l'oxydation des acides gras et provoquent une cétose (vomissements acétoniques de l'enfant). La cétonémie est élevée et s'accompagne de cétonurie, mais la glycémie est normale.

Maladies métaboliques

Des cétozes sont présentes au cours de diverses maladies métaboliques congénitales, notamment les acidoses lactiques primitives (déficit en pyruvate carboxylase, troubles de la néoglucogenèse, maladies mitochondriales).

Cortisol (composé F) plasmatique et urinaire (FLU)

Le cortisol (ou composé F) est la principale hormone glucocorticoïde. Sa sécrétion par la zone fasciculée de la surrénale est régulée par un rétrocontrôle impliquant la CRH hypothalamique et l'ACTH hypophysaire.

La majorité du cortisol circulant est lié à une protéine spécifique, la transcortine ou CBG (*Cortisol Binding Globulin*).

Un pour cent du cortisol n'est pas métabolisé et il est éliminé tel quel dans les urines. Ce cortisol libre urinaire, ou FLU (composé F libre urinaire), mesuré sur 24 heures, est un bon reflet de la production journalière de cortisol et ne dépend pas d'éventuelles variations de la concentration des protéines porteuses (+++).

La sécrétion de cortisol suit un rythme nyctéméral : elle est au plus bas à minuit, maximale le matin entre 6 h et 8 h.

Objectifs du dosage

- Confirmer le diagnostic d'hypercorticisme métabolique ou d'insuffisance surrénale cliniquement évoqués.

Précautions de prélèvement

Cortisol sanguin

Prélever à distance de toute prise de corticoïdes (dernière prise d'un corticoïde oral la veille au matin). Prélever à 8 h du matin ou à minuit. Envoyer le prélèvement au laboratoire très rapidement.

Cortisol libre urinaire

Recueillir les urines de 24 heures sur acide, car le cortisol est fragile en milieu alcalin. Mesurer la créatininurie afin de contrôler la validité du recueil urinaire.

Cortisol salivaire

Le cortisol salivaire est un bon reflet du cortisol libre plasmatique. Il est intéressant de le doser en cas d'augmentation de la CBG.

Valeurs usuelles

Cortisol (F)

Cortisol (F) dans le sérum ou le plasma (les valeurs plasmatiques sont légèrement plus élevées que celles du sérum).

- ▶ À 8 h du matin : 50 à 200 ng/mL (140 à 550 nmol/L).
- ▶ Le soir ou, mieux, à minuit :
 - la moitié des valeurs du matin : 25 à 100 ng/mL (70 à 275 nmol/L) ;
 - chez l'enfant de moins de 10 ans : 50 à 150 ng/mL.

Fraction libre plasmatique

- ▶ 10 à 20 ng/mL.

(Rarement dosée en pratique courante, réservée à des laboratoires spécialisés.)

Fraction libre urinaire (FLU)

- ▶ 20 à 50 $\mu\text{g}/24\text{ h}$ (45 à 140 nmol/24 h).
- ▶ Chez l'enfant : < 25 $\mu\text{g}/24\text{ h}$ (70 nmol/24 h).

Fraction libre salivaire (à titre indicatif)

- ▶ À 8 heures 1 à 5 ng/mL (14 nmol/L).
- ▶ À minuit < 1 ng/mL (3,3 nmol/L).

Facteur de conversion :

- $\text{ng/mL} \times 2,76 = \text{nmol/L}$.
- $\text{nmol/L} \times 0,362 = \text{ng/mL}$.

Clinique

Hypercorticismes (syndromes de Cushing)

Un syndrome de Cushing se reconnaît à une obésité de la moitié supérieure du corps, un aspect bouffi et rouge du visage, des vergetures, un hirsutisme, une hypertension artérielle, une spanioménorrhée ou une impuissance.

En cas d'hypercortisolisme :

- le cycle nyctéméral du cortisol disparaît : la cortisolémie est constamment élevée, le cortisol du soir (20 h ou, mieux, minuit) plasmatique ou salivaire, mesuré à trois reprises, n'est plus inférieur à celui du matin (8 h) ;
- la production journalière de cortisol est augmentée comme le montre l'élévation du cortisol libre urinaire (CLU) au-delà de 150 $\mu\text{g}/24\text{ h}$;
- l'hypercortisolisme n'est pas freinable ; le freinage minute par le Dectancy® est inopérant et le cortisol plasmatique reste > 50 nmol/L (18 ng/mL).

En cas d'hypercortisolisme l'ACTH est dosé afin de savoir si l'hypercortisolisme est :

- *ACTH-dépendant* (85 % des cas), dû à la sécrétion d'ACTH par une tumeur bénigne de l'hypophyse (maladie de Cushing) ou bien plus rarement dû à une sécrétion ectopique d'un produit ACTH-like par une tumeur maligne ;
- *ACTH-indépendant*, dû à la sécrétion de cortisol par une tumeur surrénalienne, bénigne (1/3 des cas) ou maligne.

Lorsque l'ACTH est effondrée, $< 10 \text{ pg/mL}$ ($2,2 \text{ pmol/mL}$) :

- l'hypercortisolisme est ACTH-indépendant : on est en présence d'une tumeur surrénalienne (adénome ou corticosurrénalome) ;
- un scanner des surrénales s'impose.

Lorsque l'ACTH est élevée, $> 20 \text{ pg/mL}$ ($4,4 \text{ pmol/L}$) :

- l'hypercortisolisme est ACTH dépendant : on est en présence d'un adénome hypophysaire ou d'une tumeur sécrétrice d'ACTH-like. L'imagerie ne permet pas toujours la distinction car les deux types de tumeurs sont souvent de très petite taille.
- d'où l'intérêt des examens de laboratoire :
 - l'ACTH est peu augmentée en cas d'adénome hypophysaire, très élevée en cas de sécrétion ectopique par une tumeur maligne ($> 200 \text{ pg/mL}$) ;
 - après freinage fort à la dexaméthasone (*voir* Fiche « Freinage à la dexaméthasone »), la sécrétion de cortisol est freinable (test positif) en cas d'adénome hypophysaire, non freinable en cas de tumeur sécrétrice d'ACTH ;
 - le test à la métopirone est explosif en cas d'adénome hypophysaire corticotrope (*voir* Fiche « Métopirone (épreuve à la -) »).

Hypocorticismes

Insuffisance surrénale basse, primaire (maladie d'Addison)

Signes

La maladie d'Addison se traduit par une fatigue constante, vespérale, des maux en rapport avec une hypotension.

L'existence d'une mélanodermie, prédominant sur les plis, les cicatrices, les parties découvertes, traduction clinique de l'hypersécrétion d'ACTH, confirme le diagnostic.

En cas d'insuffisance surrénale primaire :

- dans le sang, le cortisol matinal est bas, inférieur à 50 ng/mL (140 nmol/L) et reste bas toute la journée, dans les urines, le FLU est diminué ;
- la concentration de base de l'ACTH mesurée à 8 h est élevée ($> 100 \text{ pg/mL}$) ;
- l'aldostérone plasmatique basse contraste avec une activité rénine plasmatique (ARP) très élevée (mais le dosage n'est pas nécessaire au diagnostic) ;
- une hyponatrémie traduit le diabète sodé.

Une épreuve de stimulation par le Synacthène® (cortisol < 200 ng/mL une heure après Synacthène®) était jadis réservée aux cas douteux. Elle n'est plus de mise aujourd'hui en raison de ruptures de fabrication de ce produit.

Causes

La maladie d'Addison est due le plus souvent (80 % des cas) à une rétraction corticale auto-immune. La rétraction corticale frappe les femmes d'âge moyen, s'associant souvent à une thyroïdite auto-immune (syndrome de Schmidt), une ménopause précoce, un diabète. Des autoanticorps anti-21-hydroxylase ou anti-corticosturrénale sont présents au début de la maladie. Au scanner, les deux surrénales sont atrophiées.

La seconde cause d'insuffisance surrénale primaire est la tuberculose (chez les transplantés, les immunodéprimés)

Chez l'enfant, la cause la plus fréquente des insuffisances surrénaliennes est l'hyperplasie congénitale des surrénales par déficit en 21-hydroxylase (voir Fiche « Progestéone (17-hydroxy-) »).

Insuffisance surrénale haute par hypopituitarisme

Signes

L'insuffisance surrénale, haute, corticotrope, est cliniquement moins sévère (la sécrétion d'aldostérone étant préservée), se traduisant uniquement par de la fatigue. Il n'y a pas de mélanodermie, remplacée par de la pâleur.

Rénine et aldostérone sont normales et la concentration de base de l'ACTH est basse ou paradoxalement normale, inférieure à 50 pg/mL.

Causes

L'insuffisance corticotrope peut être liée à une tumeur de la région hypothalamo-hypophysaire à rechercher en IRM, une hypophysite, une sarcoïdose...

Mais sa cause la plus fréquente est l'arrêt d'une corticothérapie prolongée (plus de 1 mois) à dose supraphysiologique (en gros > 7 mg de prédnisone) ayant freiné l'axe hypophysio-surrénalien.

La surrénale ne peut être explorée dès l'arrêt du traitement. Il est donc recommandé de remplacer le corticoïde par de l'hydrocortisone et de doser le cortisol 2 ou 3 mois après l'arrêt du traitement :

- tant que le cortisol reste inférieur à 100 µg/L (270 nmol/L), les surrénales n'ont pas récupéré leurs fonctions ;
- s'il est supérieur à 100 µg/L (270 nmol/L), il faut en principe faire un test au Synacthène® immédiat. La corticothérapie peut être arrêtée si le cortisol est > 210 ng/ml (600 nmol/L) après Synacthène®.

C-réactive protéine (CRP)

Cette protéine, synthétisée par le foie sous l'action de cytokines pro-inflammatoires, est libérée dans le sang à un stade très précoce de la réaction inflammatoire (moins de 24 heures). Elle augmente alors dans le sérum, pour revenir à une concentration normale avec la fin de l'inflammation.

Objectifs du dosage

- Rechercher une inflammation aiguë.
- Distinguer infection bactérienne et infection virale.
- Évaluer le risque cardiovasculaire.

Valeurs usuelles

▶ < 6 mg/L.

Valeurs seuil de risque cardiovasculaire (CRPus)

▶ Faible risque : < 1 mg/L.

▶ Risque modéré : 1-3 mg/L.

▶ Haut risque : > 3 mg/L.

Le tabac, la grossesse augmentent la CRP.

Clinique

Inflammations

L'élévation de la CRP au-dessus de 10 mg/L est signe d'inflammation quelle qu'en soit la cause. Elle peut être multipliée par 30 dans certaines réactions inflammatoires (Horton). C'est un marqueur très sensible permettant de suivre au plus près l'évolution d'un état inflammatoire et le premier à normaliser lorsque la réaction inflammatoire prend fin.

La CRP augmente davantage en cas d'infection bactérienne ($N \times 10$) que virale ($N \times 3$). Ceci serait particulièrement vrai des méningites.

Le dosage de la CRP permet de distinguer infection urinaire haute (CRP élevée) et infection urinaire basse (CRP peu augmentée). En cas de suspicion de pyélonéphrite aiguë chez l'enfant (affection fréquente), il est admis qu'une CRP normale doit faire douter du diagnostic et différer ou modifier l'antibiothérapie probabiliste.

Chez l'enfant fébrile, une CRP > 80 mg/L est en faveur d'une infection sévère.

La CRP s'élève peu au cours des poussées du lupus systémique, sauf en cas d'infection concomitante ou de localisation pleuropulmonaire.

Dans les cancers, une concentration élevée de CRP, constatée en dehors d'une infection, passe pour être de mauvais pronostic.

La CRP n'est pas impliquée dans la vitesse de sédimentation des hématies. Une vitesse de sédimentation très élevée associée à une CRP normale doit faire rechercher un myélome.

Maladies cardiovasculaires

La CRP est présente dans les plaques d'athérome, liée au cholestérol-LDL. Aussi, en dehors de poussées inflammatoires, la concentration de CRP est-elle devenue un indicateur de risque cardiovasculaire que la mise au point de dosages ultrasensibles (« CRPus » ou « hsCRP » en langue anglaise) permet d'apprécier.

Le risque de développer une maladie cardiovasculaire serait faible pour une CRPus inférieure à 1 mg/L, modéré pour une CRP comprise entre 1 et 3 mg, élevé si la CRPus dépasse 3 mg/L, surtout si conjointement le LDL-cholestérol est élevé.

Chez l'obèse, il semble exister une corrélation entre l'élévation de la CRPus et le risque de diabète sucré de type 2.

Créatine kinase (CK) ou créatine phosphokinase (CPK)

La créatine kinase (CK) est très répandue dans le muscle, le myocarde et le cerveau. Le foie, en revanche en contient très peu.

Elle est formée de deux sous-unités codées par des gènes différents : M (*muscle*) et B (*brain*), qui sont à l'origine de trois isoenzymes : MM (muscle squelettique), BB (cerveau), MB (myocarde). Ces isoenzymes diffèrent par leur répartition dans l'organisme et leur mobilité électrophorétique.

Précautions de prélèvement

Prélèvement sur tube sec plutôt que sur tube hépariné. Bien que les globules rouges ne contiennent pas de CK, éviter l'hémolyse qui, libérant de l'ATP, fausse le dosage. Faire le dosage dans l'heure qui suit le prélèvement car l'activité enzymatique est très labile.

Attention !

Une injection intramusculaire est susceptible de multiplier par 2 ou par 3 les valeurs normales. Il en est de même des efforts physiques importants précédant l'examen.

Valeurs usuelles

Dosage de la CK totale (cinétique enzymatique à 37 °C)

- ▶ Chez la femme : 60 à 140 UI/L.
- ▶ Chez l'homme : 80 à 200 UI/L.

CK MB (immunométrie)

- ▶ < 2 µg/L.

Les CK sont très augmentées chez le nouveau-né et restent élevées jusqu'à 1 an.

Clinique

Maladies musculaires

Myopathie de Duchenne

Dans la myopathie de Duchenne, ou dystrophie musculaire de Duchenne (DMD), les CK MM sont très augmentées (50 à 100 fois la normale).

La maladie est récessive, liée à l'X. Elle débute à l'âge de 2-3 ans par des chutes. Elle se traduit par une faiblesse des muscles squelettiques puis des atteintes cardiaques et respiratoires.

L'élévation des CK est précoce, mais n'est pas nécessaire au diagnostic qui est porté cliniquement et confirmé par la biopsie musculaire qui montre l'absence de dystrophine et sur la mise en évidence d'anomalies du gène *DMD*.

Myopathie de Landouzy-Déjerine

L'élévation des CK est moins marquée dans la maladie de Landouzy-Déjerine, ou dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale, maladie familiale à transmission autosomique dominante se traduisant par une faiblesse des muscles du visage et de la ceinture scapulaire, qui diminue la mobilité faciale (souffler siffler, fermer les yeux est difficile) et projette les épaules en avant, faisant saillir les scapulas. L'importance de l'atteinte varie beaucoup d'une personne à l'autre (pénétrance incomplète). Le diagnostic repose sur la mise en évidence d'un raccourcissement du bras long du chromosome 4 lié à une délétion de fragments répétés.

Myosites

Au cours des maladies musculaires inflammatoires, polymyosites et dermatomyosites, les CK sont nettement augmentées et leur dosage permet de suivre l'évolution sous traitement. Les polymyosites se manifestent par un déficit douloureux des ceintures. Les dermatomyosites se traduisent en outre par un érythème péri-orbitaire en lunette, un érythème douloureux et squameux de la sertissure des ongles ou de la face d'extension des articulations.

Surveillance d'un traitement par les statines

Les statines peuvent provoquer des myalgies, des myosites, exceptionnellement des rhabdomyolyses. Le dosage des CK concourt à la prévention de ce risque.

Doser systématiquement les CK avant tout traitement par une statine chez un patient asymptomatique n'est pas recommandé. En revanche, il convient de les doser chez tout patient de plus de 70 ans, chez les sujets suivis pour une insuffisance rénale, un alcoolisme ou ayant des antécédents personnels ou familiaux de maladie musculaire. Des CK élevées ($> 3 \times N$) à deux dosages à une semaine d'intervalle contre-indiquent le traitement.

L'apparition de myalgies de crampes ou de faiblesses musculaires chez un patient prenant des statines impose également un dosage des CK et l'arrêt du traitement si elles sont élevées ($> 3 \times N$) en l'absence d'efforts musculaires importants récents.

Insuffisance coronaire

Les CPK totales et MB ne sont plus utilisées comme marqueurs de l'insuffisance coronaire.

De nombreuses situations pathologiques peuvent élever :

- les CPK MM : traumatismes musculaires, chutes, delirium tremens, crise comitiale généralisée, hypothyroïdie, exercice physique extrême ;
- les CPK MB : défibrillation, chirurgie ;
- les CPK BB : embolies et thromboses cérébrales.

Créatinine

La créatinine est un catabolite de la créatine musculaire. Chez un sujet donné, la production quotidienne de créatinine est remarquablement fixe, dépendant de la masse musculaire du sujet. Comme la créatinine est éliminée par le rein presque uniquement par filtration et n'est ni réabsorbée ni sécrétée (ou très peu) par le tubule, la concentration plasmatique de créatinine est corrélée avec le débit de filtration glomérulaire.

Objectifs du dosage

- Reconnaître et évaluer une insuffisance rénale.
- Moduler la posologie d'un médicament à élimination rénale.
- Juger de la qualité d'un recueil des urines en dosant la créatinine urinaire.

Valeurs usuelles

Créatinine plasmatique

- ▶ Chez l'homme : 80 à 120 $\mu\text{mol/L}$ (9 à 13 mg/L).
- ▶ Chez la femme : 60 à 100 $\mu\text{mol/L}$ (7 à 11 mg/L).
- ▶ Chez l'enfant de moins de 5 ans : 20 à 40 $\mu\text{mol/L}$ (2 à 4,5 mg/L).

Facteur de conversion :

- $\text{mg/L} \times 8,8 = \mu\text{mol/L}$.
- $\mu\text{mol/L} \times 0,11 = \text{mg/L}$.

Lors de la grossesse, en raison de l'élévation physiologique du débit sanguin rénal, la créatinine plasmatique s'abaisse en deçà de 50 $\mu\text{mol/L}$.

Étant donné la diversité des techniques utilisées, il est souhaitable de s'adresser au même laboratoire en cas de dosages répétés.

Créatinine urinaire

- ▶ Chez l'homme adulte : 1 200 à 2 000 mg par jour (10,5 à 18 mmol).
- ▶ Chez la femme adulte : 900 à 1 800 mg par jour (8 à 16 mmol).

Créatinine urinaire en mmol/jour = Poids en kg \times (0,2 chez l'homme, 0,15 chez la femme).

Clinique

Insuffisance rénale chronique (IRC)

La créatininémie permet de suivre les progrès d'une insuffisance rénale chronique (définie par une diminution permanente du DFG, voir Fiche « Débit de filtration glomérulaire »).

La relation entre débit de filtration glomérulaire (DFG) et créatinine est une hyperbole (la créatinine étant en abscisse), si bien que la créatinine

détecte mal l'insuffisance rénale débutante : à des diminutions déjà fortes de la filtration glomérulaire correspondent des augmentations modestes de la créatininémie. En revanche, en cas d'insuffisance rénale avancée, toute réduction même modeste de la filtration glomérulaire se traduit par une élévation marquée de la créatinine plasmatique.

Au cours de l'insuffisance rénale chronique, l'élévation de la créatinine plasmatique s'accompagne d'une anémie normochrome, normocytaire, arégénérative (témoignant de la baisse de production de l'érythropoïétine), et d'une hypocalcémie (liée à la carence en vitamine D active hydroxylée) qui confirment le diagnostic.

Insuffisance rénale aiguë (IRA)

Le diagnostic d'insuffisance rénale aiguë n'est pas fondé sur des critères de diurèse, car l'insuffisance rénale aiguë peut être anurique (< 100 mL d'urines), oligoanurique (de 100 à 500 mL) ou à diurèse conservée. Il repose sur :

- l'élévation rapide de la créatinine, jugée sur deux examens successifs, qui objective l'insuffisance rénale ;
- et sur trois signes montrant que l'insuffisance rénale est aiguë :
 - les reins sont de taille normale à l'échographie ou la radiographie sans préparation de l'abdomen ;
 - il n'y a pas d'anémie ;
 - pas d'hypocalcémie.

Une IRA peut être pré-rénale ou fonctionnelle (environ 25 % des cas), parenchymateuse ou organique (65 % des cas), post-rénale ou par obstacle (10 % des cas).

Principales causes d'insuffisance rénale aiguë.

IRA fonctionnelle ou pré-rénale	IRA parenchymateuse ou organique
Déshydratations extracellulaires Hypovolémie efficace, de l'insuffisance cardiaque, des cirrhoses décompensées, des syndromes néphrotiques États de choc débutants	Chocs septiques, hypovolémiques, cardiogéniques Tubulopathies : produits de contraste, aminosides, dépôts de chaînes légères... Néphrites interstitielles aiguës Glomérulonéphrites aiguës ou rapidement progressives

L'insuffisance rénale obstructive est reconnue à l'imagerie — l'échographie montre une dilatation des cavités pyélocalicielles lithiasique bilatérale ou secondaire à un cancer pelvien.

La distinction entre IRA pré-rénale ou fonctionnelle et IRA parenchymateuse organique est affaire de contexte clinique. Elle est généralement aisée ; en cas de difficultés elle peut s'appuyer sur divers paramètres.

En cas d'IRA « fonctionnelle », les reins répondent à une perfusion insuffisante par une intense résorption du sodium et de l'eau. L'urée filtrée, petite molécule très diffusible, est réabsorbée passivement avec l'eau et le sodium :

- la concentration urinaire de Na est basse, inférieure à 20 mmol/L ;
- le rapport urée sanguine/créatininémie en expression molaire (normalement de l'ordre de 50) dépasse 100.

En cas de nécrose tubulaire, les capacités de réabsorption tubulaire sont altérées ; le sodium et l'urée sont mal réabsorbés :

- la concentration urinaire du sodium est élevée et dépasse 40 mmol/L ;
- le rapport urée sanguine/créatininémie est inférieur à 100.

Le tableau suivant résume ces notions.

IRA prérenale fonctionnelle *versus* IRA parenchymateuse organique.

	IRA organique	IRA fonctionnelle
Na urinaire (mmol/L)	> 40	< 20
Fraction d'excrétion du sodium (%)*	> 2	< 1
Urée sanguine/Créat. sanguine	50 (expression molaire)	> 100 (expression molaire)

* Fraction d'excrétion du sodium : $\text{Clairance du sodium} / \text{Clairance de la créatinine} = (U/P \text{ Na}^*) / (U/P \text{ Créatinine})$.

Les risques majeurs de l'IRA sont l'acidose et l'hyperkaliémie.

Rhabdomyolyse

Toute rhabdomyolyse, pour peu qu'elle soit suffisamment marquée, élève transitoirement la créatininémie indépendamment de son éventuel retentissement rénal.

Cryoglobulines

Les cryoglobulines sont des immunoglobulines précipitant à froid entre 0 et 22 °C et se solubilisant à nouveau à chaud. Il n'y en a pas dans le sérum des sujets normaux. Elles ne sont présentes que dans le sérum de certains malades.

On distingue :

- les cryoglobulines monoclonales, ou de type I, composées d'une immunoglobuline monoclonale unique (25 à 35 % de l'ensemble des cryoglobulinémies) ;
- les cryoglobulines mixtes qui sont des complexes immuns cryoprécipitants :
 - les cryoglobulines mixtes de type II sont faites d'un composant monoclonal (autoanticorps) IgM le plus souvent et d'un composant IgG polyclonal (antigène) ;
 - les cryoglobulines mixtes de type III sont faites de deux Ig polyclonales IgM et IgG polyclonales en général.

Technique de recherche

Rechercher une cryoglobulinémie est difficile et long.

Le sang est prélevé à l'aide d'une seringue chauffée à 37 °C sur tube sec également à 37 °C. Il doit être maintenu à cette température depuis le prélèvement jusqu'à la rétraction du caillot. Le sérum est alors prélevé et laissé à 4 °C pendant 1 semaine et examiné régulièrement.

La présence de cryoglobulines se manifeste par l'apparition d'un précipité blanchâtre, qui se dissout à 37 °C. Les composants de la cryoglobuline sont identifiés par immunofixation à 37 °C.

Objectifs du dosage

- Mettre évidence une cryoglobuline suspectée d'être la cause d'un syndrome de Raynaud, d'un purpura vasculaire, d'arthralgies (généralement chez un patient suivi pour une prolifération lymphocytaire ou une infection à VIH, une hépatite C).

Valeurs usuelles

Il n'y a pas de cryoglobulines dans le sérum des sujets normaux. Des cryoglobulines - toujours pathologiques - peuvent atteindre les concentrations suivantes :

- ▶ Cryoglobuline monoclonale : 1 à 30 g/L
- ▶ Cryoglobuline mixte : 1 à 5 g/L.
- ▶ Cryoglobuline polyclonale : < 1 g/L.

Clinique

Cryoglobulinémies monoclonales ou cryoglobulinémies simples

Les cryoglobulinémies monoclonales sont rarement symptomatiques (« maladies sérologiques »).

Elles s'observent dans le cadre d'une hémopathie maligne lymphoïde : lymphomes malins, myélomes, maladie de Waldenström, LLC. Leur signification est la même qu'une immunoglobuline monoclonale « banale ».

Cryoglobulinémies mixtes ou polyclonales

Les cryoglobulinémies mixtes de type II et III sont asymptomatiques ou se révèlent par des arthralgies, un syndrome de Raynaud, un purpura.

Elles s'observent dans un contexte infectieux au long cours : hépatite B, infection à VIH. La cause principale des cryoglobulinémies mixtes est l'hépatite C. Une cryoglobulinémie est observée chez la moitié des patients souffrant d'une hépatite C chronique avec multiplication virale. À l'inverse, 80 % des patients avec cryoglobulinémie sont contaminés par le VHC.

Culot urinaire voir Examen cyto bactériologique urinaire

Cystinurie

La cystine est un acide aminé soufré présent dans le plasma mais intégralement réabsorbé après sa filtration, donc normalement absent des urines.

La cystinurie due à un défaut héréditaire de réabsorption tubulaire de la cystine expose à la formation de calculs cystiniques, la cystine étant peu soluble dans l'urine.

Précautions de prélèvement

Recueillir les urines de 24 heures sur acide sulfosalicylique.

Valeurs usuelles

- ▶ Chez l'adulte : < 23 mg/24 h soit < 100 $\mu\text{mol}/24\text{ h}$ (< 80 μmol de cystine (20 mg) par gramme de créatinine urinaire des 24 heures).
- ▶ Chez l'enfant de moins de 2 ans : < 30 $\mu\text{mol}/24\text{ h}$.
- ▶ Facteurs de conversion :
 - $\text{mg/L} \times 4,56 = \mu\text{mol/L}$.
 - $\mu\text{mol/L} \times 0,24 = \text{mg/L}$.

Clinique

Lithiase cystinique

La cystinurie est une tubulopathie héréditaire, se transmettant sur le mode autosomique récessif, caractérisée par un défaut de la réabsorption tubulaire proximale des acides aminés dibasiques cystine, arginine, lysine, ornithine, dont l'élimination urinaire est augmentée.

Sa seule traduction clinique est une lithiase cystinique récidivante de l'enfant ou de l'adulte jeune, ayant des antécédents de lithiase familiale. La radiographie simple de l'abdomen révèle les calculs qui sont de petit volume, radio-opaques, très échogènes. L'attention est parfois attirée par l'examen du culot urinaire qui met en évidence des cristaux hexagonaux caractéristiques.

La réaction de Brand au nitroprussiate de sodium, réalisée sur les urines fraîches du matin, donne une coloration rouge lorsque la cystinurie est > 300 $\mu\text{mol/L}$. La chromatographie urinaire met en évidence, outre une augmentation massive de lysine, une concentration urinaire de cystine très

élevée, de l'ordre de 200 $\mu\text{mol/L}$ chez les hétérozygotes et atteignant 1 200 à 4 000 μmol chez les homozygotes.

Lithiase oxalique

Chez certains patients ayant une lithiase oxaloacétique, la réaction de Brand est positive. Il semble s'agir de formes hétérozygotes de cystinurie.

La cystinurie est différente de la cystinose, une maladie familiale se transmettant sur le mode autosomique récessif, due à un défaut du transporteur de la cystine qui s'accumule dans différents organes et notamment les reins. Dans sa forme la plus grave, elle se révèle chez le nourrisson par un syndrome de Fanconi (la cystinose est la première cause de Fanconi). En l'absence de traitement, l'évolution se fait vers une insuffisance rénale avant la 12^e année. Le diagnostic s'appuie sur le dosage de cystine intraleucocytaire et/ou la mise en évidence d'une délétion sur le chromosome 17.

Cytomégalovirus

Le cytomégalovirus (CMV) est un herpès virus strictement humain infectant en France environ la moitié des adultes. Il se contracte par contact direct, salivaire, sexuel...

La primo-infection est habituellement asymptomatique ; après elle, le CMV, comme les autres virus herpès, persiste à l'état latent dans l'organisme, parfois excrété dans la salive, les urines, les sécrétions génitales.

L'infection symptomatique à CMV, qu'il s'agisse d'une primo-infection ou d'une réactivation, est le lot des immunodéprimés. Elle est devenue fréquente avec le développement des greffes d'organes et l'expansion de l'infection à VIH.

Mise en évidence du virus

En fonction de la clinique, le CMV peut être recherché dans les lymphocytes du sang, dans les urines, les liquides de lavage alvéolaire, le LCR, dans l'humeur aqueuse ou le liquide amniotique. En raison de la fragilité du virus, il est recommandé de placer les prélèvements dans un milieu de transport adéquat réfrigéré et de les acheminer rapidement au laboratoire.

La culture du virus est facile sur fibroblastes embryonnaires humains (MRC5). L'effet cytopathogène est long à se produire (2 à 4 semaines) mais l'infection des cultures peut être reconnue dès la 48^e heure par examen immunocytologique en IF au moyen d'anticorps monoclonaux spécifiques.

La mise en évidence des antigènes viraux pp65 peut se faire sur les leucocytes en immunofluorescence indirecte (prélèvement sur héparine). Le seuil de positivité est de cinquante noyaux. Elle a l'avantage de donner une réponse rapide.

La détection du génome viral par PCR, rapide, sensible, quantifiable, est de plus en plus utilisée ; elle donne les meilleurs résultats lorsque le prélèvement provient d'un compartiment clos : LCR, humeur aqueuse, liquide amniotique.

Sérologie

Les anticorps anti-CMV sont mis en évidence en ELISA ou en immunocapture (pour les IgM). Les IgM apparaissent avec la primo-infection marquent un pic au premier mois et disparaissent après 16 à 20 semaines. Les IgG font l'objet d'une séroconversion mise en évidence par deux prélèvements successifs.

Les réinfections et les réactivations se traduisent par une ascension des IgG avec souvent réapparition des IgM.

La mesure de l'avidité des IgG pour l'antigène viral est utile pour dater la primo-infection : une avidité faible indique une infection de moins de 3 mois, une avidité forte indique une primo-infection ancienne.

Avidité : faible < 50 % ; forte > 65 %.

Clinique

Primo-infections

Chez l'enfant ou l'adolescent immunocompétent, la primo-infection à CMV est asymptomatique.

Elle se traduit parfois par un syndrome mononucléosique avec réaction de Paul et Bunel négative, plus rarement par une hépatite cytolitique, une anémie hémolytique à anticorps froids. Le diagnostic biologique, rarement utile, fait appel à la sérologie : découverte d'anticorps IgM spécifiques et séroconversion à IgG à deux examens successifs.

Immunodépressions

Chez les immunodéprimés (greffes, hémopathies malignes, cancers, infection à VIH), des récurrences de l'infestation à CMV sont fréquentes et marquées par une fièvre prolongée, une hépatite, une pneumonie interstitielle ou encore une rétinite nécrosante.

Faire la preuve d'une infection active à CMV chez l'immunodéprimé peut être difficile car chez lui, une excrétion virale même prolongée est sans signification pathologique et la sérologie est difficile à interpréter. Le diagnostic est porté avant tout sur les signes cliniques et l'imagerie, éventuellement sur la mise en évidence par PCR de la dissémination de l'infection dans plusieurs organes (sang, prélèvements oculaires, LCR...).

Grossesse, maladie des inclusions cytomégaliqes

Près de 60 % des femmes enceintes ne sont pas immunisées ; or une primo-infection à CMV au cours de la grossesse peut contaminer gravement le fœtus. L'infection maternelle (1 % des grossesses) se fait habituellement au contact d'un enfant en bas âge. Les transmissions sont plus fréquentes au cours du troisième trimestre mais moins graves qu'au premier.

Le diagnostic de primo-infection maternelle est évoqué devant toute fièvre un peu prolongée chez la femme enceinte, surtout si la NFS montre un syndrome mononucléosique et les transaminases une cytolyse hépatique. Il est fondé sur la détection d'IgM anti-CMV, la séroconversion des IgG et sur la mesure de l'index d'activité des IgG. Si elle est confirmée, une recherche de l'ADN viral dans le liquide amniotique par PCR à 20 SA et au moins 6 semaines après la primo-infection est indiquée, qui confirmera ou non l'atteinte fœtale.

Chez le nouveau-né, l'isolement d'un CMV par culture ou PCR à partir des urines, ou de la salive dans les deux premières semaines de vie, démontre l'infection : 90 % des nouveaux nés infectés sont asymptomatiques ; parmi eux, 10 % environ développeront des complications neurosensorielles, le plus souvent une surdité bilatérale.

La maladie des inclusions cytomégaliqes du nouveau-né, traduction la plus sévère d'une infection à CMV, est heureusement rare (10 à 15 % des enfants infectés in utero). Se traduisant par une atteinte polyviscérale (hépatique, pulmonaire), une microcéphalie, elle est souvent mortelle ou laisse des séquelles neuropsychiques et auditives lourdes.

D-dimères

La thrombolyse qui détruit la fibrine insoluble du caillot libre dans le sang des dimères (deux monomères unis par des liaisons covalentes) provenant du fragment D de la fibrine (D-dimères⁴). Les D-dimères sont des marqueurs d'hypercoagulabilité ; leur présence dans le sang atteste qu'il y a eu activation de la coagulation et formation de thrombus.

Objectifs du dosage

- Exclure une maladie thromboembolique veineuse (MTEV).

Précautions de prélèvement

Prélever sur tube citraté. Envoyer au laboratoire dans les 2 heures.

Valeurs usuelles

Les dosages font aujourd'hui appel à des tests de seconde génération automatisables : ELISA quantitatifs rapides ou tests latex quantitatifs.

► Le seuil d'exclusion de la maladie thromboembolique est de : 500 ng/mL.

Les D-dimères augmentent avec l'âge. Aucun des nombreux modes de calcul proposé pour fixer une valeur seuil en fonction de l'âge n'a été validé. Après 70 ans, le seuil habituellement, mais empiriquement retenu, est de 750 ng/mL.

Les D-dimères sont très élevés pendant la grossesse, avec un seuil à 1 500 ng/mL et jusqu'à 2 300 au 9^e mois.

Une élévation des D-dimères peut être observée en cas de septicémie, de traumatisme récent. Le dosage de D-dimères ne doit pas être utilisé dans ces cas.

Clinique

Maladie thromboembolique

Chez les patients suspects de thrombose veineuse profonde ou d'une embolie pulmonaire, le dosage des D-dimères apporte une aide importante au diagnostic. Une concentration de D-dimères < 500 µg/L permet en effet d'exclure une thrombose dans 95 % des cas au moins.

4. Les D-dimères sont différents des PDF (produits de dégradation du fibrinogène et de la fibrine) : ce sont des produits de dégradation spécifiques de la fibrine, tandis que les PDF résultent de l'action de la plasmine sur la fibrine mais aussi sur le fibrinogène.

Si la valeur prédictive négative (VPN) à ce seuil de 500 ng/mL est très élevée (95 %), la valeur prédictive positive (VPP) est, en revanche, très faible en raison de nombreux faux positifs.

Une concentration de D-dimères < 500 µg/L permet donc d'exclure une maladie thromboembolique : il n'y a pas lieu de prescrire un traitement anticoagulant ni de poursuivre les investigations. Mais une concentration de D-dimères supérieure à 500 ng/mL ne permet pas d'affirmer pour autant une maladie thromboembolique : il convient de poursuivre les investigations, notamment d'imagerie (angioscanner spiralé).

Les D-dimères ne sont élevés que pendant la phase aiguë de la thrombose. Ils reviennent à la normale dès que la formation du thrombus est achevée ou que le traitement anticoagulant a été bien établi. Le dosage des D-dimères ne permet pas d'exclure une phlébite si le prélèvement a été effectué plus de 7 jours après le début des symptômes ou si un traitement anticoagulant a été entrepris depuis plus de 48 heures.

À retenir

- Des D-dimères < 500 ng/mL excluent une maladie thromboembolique.
- Des D-dimères > 500 ng/mL ne permettent pas d'affirmer une maladie thromboembolique.

Coagulation intravasculaire disséminée

Témoins indirects de la formation excessive de thrombine, les D-dimères contribuent au diagnostic de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD). L'élévation des D-dimères au-dessus de 500 µg/L est l'un des critères des CIVD (voir Fiche « Fibrinogène »).

En cas de fibrinolyse primitive, la concentration de D-dimères est normale.

Syndrome d'activation systémique de la coagulation si (Société française de réanimation, 2002) :

- D-dimères > 500 µg/L ;
- et : un critère majeur :
 - plaquettes < 50 G/L ;
 - ou TP < 50 % ;
- ou : deux critères mineurs :
 - plaquettes entre 50-100 G/L ;
 - TP entre 50-65 % ;
 - fibrinogène < 1 g/L.

Débit de filtration glomérulaire (DFG)

Le débit de filtration glomérulaire (DFG) est le volume de plasma passant à travers les capillaires glomérulaires par unité de temps. Il est exprimé en millilitres par minute. Le DFG n'est pas directement mesuré mais estimé par différentes formules à partir de la concentration sanguine de la créatinine, une substance éliminée exclusivement dans les urines par filtration glomérulaire, non réabsorbée par les tubules et très faiblement excrétée. C'est donc un DFG estimé ou DFGe (eGFR en anglais).

Valeurs usuelles

► 100 mL/min pour 1,73 m² de surface corporelle (120 ± 20 mL/min) chez l'adulte sain de 40 ans.

Le DFG baisse en moyenne de 1 mL/min/1,73 m² par an à partir de 35-40 ans. Il est diminué de moitié à 80 ans. Il augmente de 30 à 50 % au cours de la grossesse dès la 4^e semaine.

Clinique

La mesure du DFG permet d'estimer le degré d'insuffisance rénale chronique et d'en suivre la progression selon une classification internationalement reconnue.

Stades de l'insuffisance rénale chronique.

Stade	Degré d'insuffisance rénale	DFG (mL/min/1,73 m ²)
Patients à risque	Présence d'un facteur de risque de maladie rénale : diabète, HTA, etc.	> 90
1	Présence d'un marqueur d'atteinte rénale* : protéinurie, hématurie, etc.	> 90
2	Légère diminution du DFG	De 60 à 89
3	Insuffisance rénale modérée	De 30 à 59
4	Insuffisance rénale sévère	De 15 à 29
5	Insuffisance rénale terminale**	< 15

* La maladie rénale chronique débute avec au moins l'un des marqueurs d'atteinte rénale : microalbuminurie, albuminurie, hématurie, leucocyturie, anomalies échographiques du rein.

** Indépendamment de la date de début du traitement.

Pour l'HAS, une estimation du DFG doit avoir lieu tous les ans chez les diabétiques, tous les 3 ans chez les hypertendus. Il peut être calculé à partir de la créatinine plasmatique ou de la cystatine C.

DFG calculé à partir de la concentration sanguine de la créatinine

Plusieurs formules permettent d'estimer le DFG chez l'adulte à partir de la créatinine plasmatique.

La plus ancienne, celle de Donald Cockcroft et Henri Gault (1976), n'est plus recommandée. Elle mesure la clairance de la créatinine et non le débit de filtration glomérulaire en mL/min/1,73 m² et elle est fautive chez l'obèse et le vieillard.

La formule du MDRD (calculée à partir d'une cohorte de patients enrôlés dans l'étude *Modification of Diet in Renal Disease*), adoptée par la Société française de néphrologie, donne le débit de filtration glomérulaire en mL/min/1,73 m² de surface corporelle. La formule de 2006 est la suivante :

DFG = 188,3 × Créatinine plasmatique (en μmol/L) × 0,0113 – 1,154 × Âge (en années) – 0,203 (× 0,742 si femme).

La formule CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*) est une modification de la formule du MRD élaborée par Levey en 2009. Elle est plus exacte que celle du MDRD surtout pour les valeurs comprises entre 60 et 90 mL/min/1,73 m². Elle est recommandée par l'HAS. Elle n'est validée que pour les Caucasiens et les Afro-Américains. Elle n'est pas validée pour :

- les personnes âgées de plus de 75 ans ;
- les femmes enceintes ;
- les grands maigres et les grands obèses ;
- les patients suivant un régime pauvre en protéines animales.

Chez l'enfant, la formule la plus utilisée est celle de Schwartz fondée sur la taille.

Le débit de filtration glomérulaire donné par les formules MDRD, CKD-EPI ou de Schwartz est calculé directement par les automates.

Pour calculer le DFG

- La formule de Cockcroft et Gault ne doit plus être utilisée.
- La formule du MDRD est plus fiable.
- La formule CKD-EPI a les faveurs de la HAS.

DFG calculé à partir de la concentration sanguine de la cystatine C

Le dosage de la cystatine C, protéine dont la concentration plasmatique n'est influencée ni par le sexe, ni par l'âge, ni par la masse musculaire et dont la concentration plasmatique ne dépend que du DFG, peut être utilisé pour mesurer le débit de filtration glomérulaire, notamment pour détecter une altération débutante de la fonction rénale.

Valeurs usuelles

Cystatine C plasmatique chez l'adulte : 0,50 à 0,90 mg/L.

Décarboxyprothrombine (DCP)

La synthèse hépatique (vitamine K-dépendante) de la prothrombine nécessite une carboxylation. Un déficit de carboxylation se produit dans les cellules des carcinomes hépatocellulaires, ce qui augmente la proportion de prothrombine « native » non carboxylée dans le sérum. Le dosage de la DCP peut être utilisé comme marqueur de carcinome hépatocellulaire.

Valeurs usuelles

▶ < 16 mU/mL (< 300 µg/L).

Clinique : hépatocarcinomes

Le dépistage systématique du carcinome hépatocellulaire chez les cirrhotiques — qui cherche à reconnaître précocement des tumeurs accessibles à un traitement chirurgical — est réalisé par des échographies répétées et des dosages réguliers de l'AFP. Le dosage de la décarboxyprothrombine est susceptible de l'améliorer.

Attention !

Toute carence en vitamine K, qu'elle soit secondaire à la prise d'AVK ou à une cholestase, augmente la DCP.

Déhydroépiandrostérone (sulfate de –) (S-DHEA)

La déhydroépiandrostérone (DHEA) est un stéroïde faiblement androgénique (précurseur de l'androstènedione puis de la testostérone), synthétisé dans la surrénale sous le contrôle de l'ACTH.

Dans le sang, la quasi-totalité de la DHEA est sulfatée (S-DHEA). C'est cette forme qui est dosée car sa concentration (mille fois celle de la DHEA libre) est stable.

Objectifs du dosage

- Rechercher une tumeur ou une hyperplasie des surrénales (puisque le sulfate de DHEA est essentiellement d'origine surrénalienne) chez une jeune femme présentant un hirsutisme, une acné, une aménorrhée ou une infertilité.

Précautions de prélèvement

Prélèvement le matin sur EDTA. Adresser le prélèvement au laboratoire sans délai.

Valeurs usuelles

À titre indicatif, entre 20 et 40 ans (S-DHEA).

► Femme : 350 à 3 000 ng/mL (0,9 à 8 μ mol/L).

► Homme : 750 à 4 200 ng/mL (2 à 11,5 μ mol/L).

Les concentrations, très élevées à la naissance dans les deux sexes s'effondrent ensuite pour remonter vers 7-8 ans (ménarche) ; elles sont les plus élevées entre 18 et 40 ans. Elles décroissent ensuite pour atteindre les concentrations les plus basses après 65 ans. Tenir compte de grandes variations inter-individuelles et d'un jour à l'autre chez le même sujet.

Clinique

Augmentations de la S-DHEA

Hypercorticismes métaboliques

Devant un syndrome de Cushing, une élévation importante de la DHEA est en faveur d'une tumeur corticosurrénalienne.

Hyperandrogénies

Devant un hirsutisme, avec concentrations d'androgènes élevées, une DHEA augmentée oriente vers une cause surrénale : tumeur virilisante des

surrénales ou hyperplasie congénitale à révélation tardive par déficit en 3 β -hydroxystéroïde déshydrogénase — les autres formes d'hyperplasies congénitales sont identifiées par d'autres marqueurs : les déficits en 21-hydroxylase, de loin les plus fréquents, par le dosage de la 17-hydroxyprogesterone, le déficit en 11 β -hydroxylase par le dosage du 11-désoxycortisol.

Diminutions de la S-DHEA

Insuffisances corticosurrénales

La concentration de DHEA est abaissée en cas d'insuffisance corticosurrénale qu'elle soit périphérique ou corticotrope.

Viellissement

Chez les personnes âgées, les concentrations de DHEA sont très diminuées. Un traitement substitutif par cette hormone a été recommandé. Il atténuerait le vieillissement cutané et améliorerait la libido.

Ovaires polykystiques

La S-DHEA est normale en cas d'ovaires polykystiques (*voir* Fiche « Androstènedione »).

Delta-4-androstènedione *voir* Androstènedione

Dexaméthasone (épreuve à la –) *voir* Freinage à la dexaméthasone

EAL (exploration d'une anomalie lipidique) *voir* Cholestérol, Triglycérides

Électrophorèse des lipoprotéines sériques, ou lipoprotéinogramme

Les lipoprotéines sont classées en fonction de leur densité mesurée en ultracentrifugation analytique : VLDL, lipoprotéines de très basse densité ; LDL, lipoprotéines de basse densité ; HDL, lipoprotéines de haute densité. Il est également possible de les distinguer selon leur migration électrophorétique, cette séparation recoupant à peu près celle de l'ultracentrifugation.

Objectifs de l'examen

Le « lipoprotéinogramme » qui fut à la base de la classification de Fredrickson est aujourd'hui peu usité mais peut être utile lorsque l'interprétation d'une exploration d'une anomalie lipidique (EAL) est délicate.

Précautions de prélèvement

Prélèvement sur tube sec ou EDTA à l'exclusion de l'héparine. Le patient doit être à jeun depuis au moins 12 heures.

Valeurs usuelles

En électrophorèse sur agarose, on trouve successivement, dans le sens de la migration électrophorétique, trois bandes.

- ▶ Bande des bêtalipoprotéines, ou LDL : étroite et très colorée, correspondant aux LDL.
- ▶ Bande des prébêtalipoprotéines : étroite et faiblement colorée, correspondant aux VLDL.
- ▶ Bande la plus éloignée et la plus large : celle des alphalipoprotéines ou HDL.

Clinique

Classification de Frederickson

La classification des hyperlipidémies primaires reposant sur l'électrophorèse des lipoprotéines, due à Frederickson, est encore adoptée par l'OMS. Elle comporte six types de fréquence très inégale :

- le type I (très rare), ou hyperchylomicronémie ou hypertriglycémie exogène, est caractérisé par une large bande de chylomicrons (normalement absents d'un sérum à jeun). Le sérum est lactescent avec un phénomène de crémage. Le cholestérol est normal ; les triglycérides sont très fortement augmentés (< 40 g/L) ;
- le type IIa, ou hypercholestérolémie pure (fréquente), se traduit par une hypercholestérolémie liée à une augmentation des bêta lipoprotéines (ou LDL). Le sérum reste clair à jeun. Les triglycérides sont normaux ;
- le type IIb, ou hyperlipidémie combinée, est une hypercholestérolémie associée à une hypertriglycémie. Les VLDL et les LDL sont augmentées ;
- le type III, ou dysbêta lipoprotéïnémie (rare), est marqué par un aspect en large bande (*broad beta band*) sur le lipoprotéinogramme par accumulation des IDL (lipoprotéines de densité intermédiaire). Le sérum est opalescent à jeun. Le cholestérol et les triglycérides sont élevés ;
- le type IV, ou hypertriglycémie endogène (fréquente), se traduit par une augmentation isolée des pré bêta lipoprotéines (VLDL). L'hypertriglycémie est importante, dépendant des glucides ou de l'alcool. Le cholestérol est normal ou modérément élevé, le sérum opalescent à jeun ;
- le type V, ou hypertriglycémie mixte (rare), associe les anomalies du type I (chylomicrons) et du type IV (VLDL). Le sérum est opalescent à lactescent à jeun. Les triglycérides sont augmentés ; le cholestérol est normal.

Principales hyperlipidémies primaires

Les hyperlipoprotéïnémies du type II (a et b) et IV sont — de loin — les plus fréquentes (99 % des patients). Dans ces cas, l'électrophorèse des lipoprotéines est inutile.

Hypertriglycémie exogène

L'hypertriglycémie exogène, ou de type I, ou hyperchylomicronémie isolée, maladie exceptionnelle, de transmission autosomique récessive, est due à un déficit en lipoprotéine lipase (LPL). Faute d'hydrolyse des VLDL se produit une hypertriglycémie majeure (> 40 g/L) et une augmentation des chylomicrons.

Elle se signale chez l'enfant après 10 ans par une xanthomatose cutanée et des douleurs abdominales provoquées par les repas gras. Le sérum est lactescent et, après décantation à + 4 °C, un surnageant crémeux de chylomicrons

apparaît tandis que le sérum sous-jacent est clair. L'électrophorèse met en évidence une large bande de chylomicrons. L'activité de la LPL peut être mesurée. Les résultats sont donnés en unités (normale 10 à 16 unités) ou en pourcentage par rapport à un témoin.

Un régime pauvre en graisses fait rapidement baisser la triglycéridémie. Le risque majeur est la survenue d'une pancréatite aiguë mais la maladie n'est pas athérogène.

Hyperlipidémie de type V

L'hyperlipidémie de type V, également exceptionnelle, survient chez l'adulte. Elle associe également une hypertriglycéridémie et une hyperchylomicronémie mais l'électrophorèse montre, outre la présence de chylomicrons, une élévation des préβ₂-lipoprotéines (VLDL).

Dysβ₂-lipoprotéïnémie

L'hyperlipidémie de type III, ou dysβ₂-lipoprotéïnémie, est due à une accumulation de lipoprotéines de densité intermédiaire, les IDL, qui diffèrent des VLDL normales par leur mobilité en électrophorèse donnant une bande anormalement large (*broad beta band*) soudant les LDL et les VLDL sur le lipoprotéinogramme.

Se traduisant par des xanthomes éruptifs, un cholestérol et des triglycérides élevés, elle est liée à une apolipoprotéine E anormale qui peut être phénotypée et qui, dans 95 % des cas, est du type E2/E2 (1 % dans la population générale). Elle est très athérogène.

Électrophorèse des protéines sériques (EPS)

Bien qu'assez grossière, la séparation des protéines sériques par électrophorèse (EPS) en milieu alcalin reste très utilisée en clinique. Elle permet notamment le diagnostic des gammopathies monoclonales. En cas d'anomalie, elle est suivie d'une immuno-électrophorèse ou d'une immunofixation.

Principe et méthode

L'examen consiste à soumettre les protéines du sérum à un champ électrique et à les séparer en fonction de leur charge électrique. Une fois séparées, les différentes fractions protéiques sont colorées puis mesurées par densitométrie optique. Le laboratoire fournit une courbe comportant cinq ou six pics traduisant la densité optique des plages colorées. La quantification des pics est donnée en pourcentages réunis en un tableau de chiffres. La concentration de chaque fraction est calculée à partir de la protidémie totale systématiquement dosée dans le sérum.

En pratique quotidienne, l'électrophorèse capillaire automatisée a remplacé l'EPS sur acétate de cellulose. Très peu de sérum — et non de plasma, ce qui explique l'absence de fibrinogène sur les bandes — suffit à l'examen, mais le prélèvement ne doit pas avoir été hémolysé.

Objectifs du dosage

- Rechercher une perturbation des protéines sériques devant :
- des infections répétées ;
 - une hépatopathie chronique ;
 - une suspicion de myélome ou d'hémopathie lymphocytaire B ;
 - une élévation de la VS, une protidémie élevée, une protéinurie.

Valeurs usuelles

L'électrophorèse sépare cinq fractions qui sont, dans l'ordre de mobilité décroissante, l'albumine, les α_1 -globulines, α_2 -globulines, β -globulines et γ -globulines. Il est facile de retenir leur coefficient de répartition : deux tiers d'albumine, un tiers de globulines, lesquelles sont réparties selon une progression arithmétique de raison 4, ce qui aboutit aux valeurs approximatives suivantes chez l'adulte :

Albumine	α_1 -globulines	α_2 -globulines	β -globulines	γ -globulines
60 %	4 %	8 %	12 %	16 %
45 g/L	3 g/L	6 g/L	9 g/L	12 g/L

Ces valeurs sont généralement retenues en raison de leur commodité mnémotechnique ; mais une large dispersion autour d'elles est possible.

L'interprétation de l'EPS repose autant sur la **courbe électrophorétique** que sur les données chiffrées.

Il est souvent remarqué qu'albumine, β - et α_1 -globulines sont synthétisées par le foie, tandis que les γ -globulines (qui ne sont constituées que d'immunoglobulines) sont le produit de l'activité lymphoplasmocytaire de sorte qu'un seul coup d'œil au profil électrophorétique permet de distinguer deux grands aspects pathologiques différents.

À la vue du profil électrophorétique sont également reconnus rapidement :

- une hypoalbuminémie due à un syndrome néphrotique ou une insuffisance hépatocellulaire ;
- un effondrement des gammaglobulines ;
- une augmentation homogène « en dôme » des gammaglobulines évoquant une gammapathie polyclonale ;
- un pic étroit signe d'une gammapathie monoclonale bénigne ou maligne.

Clinique

Albumine

Une hypoalbuminémie inférieure à 30 g/L témoigne d'une insuffisance de synthèse ou d'une exagération des pertes protidiques, et se voit dans trois situations :

- insuffisance hépatocellulaire ;
- syndrome néphrotique ;
- malabsorption digestive.

Une hyperalbuminémie indique une hémococoncentration (voir Fiche « Albumine »).

Alphaglobulines

La diminution de la fraction α_1 est un bon signe de *déficit en α_1 -antitrypsine* (voir Fiche « Alpha-1-antitrypsine »).

Un *syndrome inflammatoire* se traduit par une augmentation des α_1 -globulines et surtout des α_2 -globulines, traduction de la synthèse par le foie de « protéines de l'inflammation » : haptoglobine (présente dans les α_2 -globulines), orosomucoïde, α_1 -antitrypsine (présentes dans les α_1 -globulines) (voir Fiche « Inflammation »).

Au cours d'un *syndrome néphrotique*, une augmentation des α_2 -globulines (due à une augmentation de l' α_2 -macroglobuline qui n'est pas filtrée) s'associe à l'hypoalbuminémie et à une augmentation des β -globulines plus ou moins marquée.

Bêtoglobulines et gammaglobulines

Une augmentation diffuse, avec un aspect en *dôme* des gammaglobulines est due à une stimulation **polyclonale** du système immunitaire. Elle se rencontre dans les infections ou parasitoses au long cours, les maladies auto-immunes (LED, Gougerot-Sjögren primitif, polyarthrite rhumatoïde), les maladies chroniques du foie. Ces hypergammaglobulinémies polyclonales sont constituées d'IgA (cirrhoses), d'IgG (hépatites chroniques, LED) ou d'un mélange d'IgA, d'IgM et d'IgG. Le dôme peut mordre sur la zone bêta pour former un « bloc bêta-gamma » dû à la forte augmentation des IgA et caractéristique des cirrhoses hépatiques.

L'existence d'un *pic* (et non d'un dôme) homogène à base étroite, en général dans les gammaglobulines, parfois dans les β -globulines (lorsqu'il s'agit d'IgA ou d'IgM) révèle la prolifération **monoclonale** de cellules B. Ce caractère monoclonal d'un pic isolé est démontré par l'immunofixation qui permet d'identifier la classe de l'IgG et de déterminer la chaîne légère. L'existence d'une immunoglobuline monoclonale fait redouter une prolifération lymphoplasmocytaire maligne : myélome multiple (IgA ou IgM), maladie de Waldenström (IgM), lymphome non hodgkinien essentiellement. Mais de plus en plus souvent, des immunoglobulines monoclonales sont découvertes de façon fortuite chez un sujet asymptomatique : MGUS (anciennes immunoglobulines monoclonales bénignes) (*voir* Fiche « Immunoglobulines »).

Hypogammaglobulinémies secondaires

Une hypogammaglobulinémie (diminution de la fraction gamma qui est $< 5 \text{ g/L}$) peut être due :

- à un myélome multiple à chaînes légères (++) , avec importante protéinurie de Bence-Jones et répression de la synthèse des immunoglobulines, dont le diagnostic sera porté à l'immunofixation du sang et des urines ;
- un lymphome ou encore une leucémie lymphoïde chronique envisagée devant une hypogammaglobulinémie associée à une hyperlymphocytose exprimant CD5 comme le montre le phénotypage lymphocytaire ;
- un traitement immunosuppresseur, une corticothérapie, des échanges plasmatiques prodigués au cours d'une maladie auto-immune ou inflammatoire chronique ;
- une malabsorption, une fuite urinaire de protéines (syndrome néphrotique), s'il existe une hypoalbuminémie $< 30 \text{ g/L}$.

Hypogammaglobulinémies constitutionnelles

Plus rarement, l'hypogammaglobulinémie est constitutionnelle :

- chez l'adulte, le déficit immunitaire commun variable (DICV) se révèle entre la vingtième et la trentième année par des infections bactériennes ORL ou pulmonaires, une giardiase, une infection par le virus de la varicelle

et du zona. L'évolution peut être compliquée par la survenue d'un lymphome, d'une cytopénie auto-immune, d'un carcinome digestif ;

- l'agammaglobulinémie liée à l'X (maladie de Bruton) se traduit, chez les garçons, quelques mois après la naissance par des infections respiratoires et ORL à répétition ou des infections virales à entérovirus. L'hypogammaglobulinémie est importante $< 1 \text{ g/L}$. La maladie est due à un blocage des lymphocytes à un stade pré-B faute de Bruton tyrosine kinase ;
- le syndrome hyper-IgM se manifeste par des infections à pyogènes et des infections opportunistes dès la première année de vie. IgA et IgG sont effondrées, les IgM très augmentées.

À retenir

- Le profil du tracé électrophorétique est plus évocateur que le tableau de nombre.
- À gauche vers l'anode, les protéines synthétisées par le foie ; à droite vers la cathode, celles provenant de la synthèse lymphoplasmocytaire.
- La présence d'un pic étroit est un signe capital imposant une immunofixation.
- Une hypoglobulinémie ne portant que sur les IgG avec hypoalbuminémie et lymphopénie est synonyme d'entéropathie exsudative.
- Les déficits en IgG exposent aux infections à bactéries extracellulaires (pneumocoque ++, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*).

Énolase neurospécifique (NSE)

L'énolase est une enzyme de la glycolyse présente dans le tissu nerveux. Il en existe plusieurs isoenzymes, car c'est un dimère qui regroupe deux de trois sous-unités possibles : α , β , γ . L'énolase neurospécifique (*Neuron Specific Enolase*, NSE) est l'isomère gamma-gamma, retrouvée dans les cellules neuroendocrines. Elle sert de marqueur tumoral.

Précautions de prélèvement

Éviter toute hémolyse. Envoyer rapidement au laboratoires.

Valeurs usuelles

- ▶ Chez l'adulte : < 12,5 $\mu\text{g/L}$ (ng/mL).
- ▶ Chez l'enfant : < 25 $\mu\text{g/L}$.

Clinique

Une concentration de NSE supérieure à 25 $\mu\text{g/L}$ est évocatrice d'un *cancer bronchique* à petites cellules mais, bien entendu, ne dispense pas d'une biopsie. L'énolase neurospécifique augmente encore au début de la chimiothérapie (lyse cellulaire), diminue en cas de rémission et remonte lors des rechutes.

Chez l'enfant souffrant d'une *tumeur rétropéritonéale* ou du médiastin postérieur, une augmentation de la NSE évoque un neuroblastome.

Les tumeurs développées à partir du système APUD (*Amine Precursor Uptake and Decarboxylation*), comme les *tumeurs carcinoïdes* et les *phéochromocytomes*, élèvent également la NSE.

Enzyme de conversion (ECA, angioconvertase)

L'enzyme de conversion catalyse la conversion de l'angiotensine I en angiotensine II et dégrade la bradykinine. Les granulomes sarcoïdiens en produisent. L'enzyme de conversion est dosée dans le sérum en cas de sarcoïdose.

Valeurs usuelles

À faire préciser par le laboratoire.

- ▶ De l'ordre de 30 nmol/min/mL ou 50 à 100 UI/L.

Objectifs du dosage

- Contribuer au diagnostic de sarcoïdose.
- Suivre l'évolution de la maladie.

Précautions de prélèvement

Prélever sur tube sec. Savoir que l'EDTA inhibe l'enzyme.

Clinique

Sarcoïdose

La sarcoïdose est une maladie polymorphe dont le diagnostic est porté sur la mise en évidence d'un granulome épithélioïde et géantocellulaire sans nécrose caséuse dans une biopsie (de peau, de glandes salivaires, hépatique ou bronchique, etc.). Elle se traduit par des atteintes respiratoires (90 % des cas) faites d'adénopathies médiastinales et d'infiltrats pulmonaires, cutanées (érythème noueux, sarcoïdes cutanés), oculaires (uvéïte antérieure), nerveuses (paralysie faciale), par des adénopathies périphériques.

Une augmentation de l'enzyme de conversion sérique s'observe chez 50 à 70 % des patients. Elle contribue au diagnostic et au suivi de la maladie.

L'enzyme de conversion est normale dans les autres granulomatoses, la tuberculose notamment, ce qui permet de distinguer les deux maladies cliniquement proches.

Maladie de Gaucher-Bérylliose

Des augmentations de l'enzyme de conversion s'observent avec une fréquence supérieure à celle de la sarcoïdose dans la maladie de Gaucher, la bérylliose.

La maladie de Gaucher est une maladie de surcharge lysosomiale à transmission autosomique récessive, plus fréquente dans la population ashkénaze que dans la population générale. Chez l'adulte, la forme la plus habituelle associe une hépatosplénomégalie, des infarctus osseux, une thrombopénie. L'élévation de l'enzyme de conversion est d'origine macrophagique.

La béryllose pulmonaire est une granulomatose professionnelle due à l'inhalation de poussières de béryllium, un métal utilisé dans la fabrication de nombreux alliages. Elle est très proche de la sarcoïdose.

Éosinophiles (diagnostic d'une hyperéosinophilie)

Les éosinophiles sont des cellules cytotoxiques impliquées dans la réponse immunitaire. Ils ne transitent que quelques heures dans la circulation (6 à 12 heures) avant de migrer vers les tissus, notamment ceux en contact avec l'environnement (peau, tube digestif, poumons). Leur production est stimulée par l'interleukine 5, sécrétée principalement par les lymphocytes T.

Hyperéosinophilie

- ▶ On parle d'hyperéosinophilie lorsque le nombre des éosinophiles est > 0,7 G/L (700/ μ L) à plusieurs numérations successives.
- ▶ Entre 0,7 et 1,5 G/L l'éosinophilie est qualifiée de légère.
- ▶ Au-dessus de 5 G/L elle est importante.

Une hyperéosinophilie modérée ou légère est généralement sans conséquence : ne multipliez pas les examens.

Clinique

Les causes des éosinophilies sont nombreuses, mais trois prédominent : les allergies, les médicaments et les parasitoses.

Allergies et intolérances

La première cause d'éosinophilie est l'allergie : asthme, rhinite allergique, trachéobronchite spasmodique, eczéma constitutionnel, urticaire, etc., autant d'affections expliquant une éosinophilie modérée inférieure à 1,5 G/L.

Les PN éosinophiles sont classiquement retrouvés dans l'expectoration de l'asthmatique..., où ils ne sont jamais recherchés.

Médicaments

De nombreux médicaments (bêtalactamines, antiparasitaires, antifongiques, anti-inflammatoires, IEC, psychotropes) peuvent entraîner une hyperéosinophilie. C'est la seconde cause d'hyperéosinophilie. L'éosinophilie survient plusieurs semaines après l'introduction du médicament, quelques jours après une réintroduction pour disparaître à l'arrêt du traitement... ou sous l'influence d'une corticothérapie si le médicament ne peut être arrêté.

Parasitoses

C'est la troisième cause d'hyperéosinophilie. Les parasitoses à protozoaires (paludisme, amibiase) ne sont pas associées à des éosinophilies. Seuls les parasites multicellulaires sont en cause : les vers adultes et les larves en transit.

L'hyperéosinophilie est fonction du degré d'invasion tissulaire du parasite : elle est importante lorsque le parasite est intratissulaire (distomatose, trichinose, toxocarose), modeste lorsque le parasite reste cantonné dans le tube digestif (oxyurose, trichocéphalose, tœniasis).

Il n'y a pas d'éosinophilie lorsque le parasite est entouré d'une coque membranaire (kyste hydatique).

En France, les parasitoses fréquentes engendrant des éosinophilies (modérées) sont l'oxyurose (reconnue au Scotch test) et le tœniasis (élimination d'anneaux). Si l'éosinophilie est élevée, on peut évoquer une toxocarose (larva migrans), une ascarirose ou une distomatose hépatique (éosinophilie, présence d'œuf dans le tubage duodénal, sérologie).

Chez un patient de retour d'une zone tropicale, l'hyperéosinophilie évoque immédiatement une parasitose, principalement une anguillulose — où l'hyperéosinophilie, cyclique, peut être élevée —, une bilharziose, une filariose ou une ankylostomiase.

Le diagnostic repose sur l'anamnèse (régions récemment visitées, mode de vie au cours du voyage), l'examen des selles après concentration (anguillulose), la recherche de microfilaires sanguicoles nocturnes ou diurnes (filarioses), la biopsie cutanée exsangue, la recherche d'œufs dans les urines (bilharziose urinaire) ou dans une biopsie rectale (bilharzies) ou duodénale (anguillulose), la sérologie ELISA pour bilharzioses, filarioses, anguillulose.

Parasitoses à l'origine d'éosinophilies marquées

- En France :
 - distomatose ;
 - larva migrans (toxocaroses du chien ou du chat).
- Outre-mer :
 - ankylostomiase ;
 - anguillulose ;
 - bilharzioses ;
 - filarioses lymphatiques à la phase d'invasion.

Ces trois causes (allergies, médicaments, parasitose) écartées, des causes rares peuvent être envisagées.

Cancers et hémopathies

L'hyperéosinophilie paranéoplasique est rare. Elle s'observe dans les cancers du sein, du foie ou des bronches métastasés ou nécrosés.

Deux hémopathies malignes donnent des éosinophilies :

- la leucémie myéloïde, où l'éosinophilie est fréquente et parfois très importante ;
- la maladie de Hodgkin, où l'éosinophile bien qu'inconstante et modérée ($< 1 \text{ G/L}$) fait partie des signes cardinaux de la maladie.

Maladies systémiques

Les vascularites peuvent s'accompagner d'une grande éosinophilie : la granulomatose nécrosante idiopathique (anciennement maladie de Wegener), la polyangéite microscopique, la périartérite noueuse, surtout la granulomatose éosinophilique avec polyangéite (anciennement Churg et Strauss). Ce dernier diagnostic peut être envisagé lorsque s'associent des sinusites, un asthme avec infiltrat pulmonaire, un purpura vasculaire et une éosinophilie supérieure à $1\,000/\mu\text{l}$ et s'accompagnant d'une augmentation des IgE.

La fasciite de Shulmann, forme particulière de sclérodermie sans atteinte viscérale frappant les membres inférieurs qui sont le siège d'un œdème cartonné, est souvent accompagnée d'éosinophilie : diagnostic sur biopsie.

Syndrome hyperéosinophilique idiopathique

Cette maladie myéloproliférative se traduit par une hyperéosinophilie $> 1\,500/\mu\text{L}$, persistant plus de 6 mois sans cause identifiable, en l'absence de tumeur maligne, chez un homme entre 20 et 50 ans.

Elle se complique d'atteintes viscérales dues à l'infiltration éosinophilique tissulaire : infiltrats pulmonaires, endocardite fibroblastique évoluant vers une cardiomyopathie restrictive notamment. Son pronostic a été transformé par les inhibiteurs de tyrosine kinase.

Estradiol (17-bêta-œstradiol, 17-OH-œstradiol) (E2)

Le 17 β -œstradiol (œstradiol) est le principal œstrogène sécrété par l'ovaire, qui en est le producteur quasi exclusif de la puberté à la ménopause (en cas de grossesse, le placenta devient le producteur principal). Chez l'homme, l'œstradiol provient de la sécrétion testiculaire et de la conversion périphérique de la testostérone.

Dans le sang, l'œstradiol circule sous forme liée à la SHBG (*Sex Hormon Binding Globulin*) ou la TeBG (*Testosterone Estradiol Binding Globulin*). Il est métabolisé en estriol (E3) ou en composés glycuconjugués.

Objectifs du dosage

- Rechercher la cause d'une aménorrhée ou d'une infertilité ou encore d'une gynécomastie.
- En cas de FIV, déterminer le meilleur moment pour stimuler les ovaires et recueillir les ovocytes.

Le dosage est toujours couplé à celui de FSH, de LH et éventuellement à celui de la prolactine.

Précautions de prélèvement

Prélèvement le matin, en première partie de cycle (avant le 8^e jour) sur tube sec ou hépariné.

Tenir compte des médicaments pouvant interférer avec les dosages : contraceptifs oraux, traitements de la ménopause.

Valeurs usuelles

À titre indicatif (les valeurs peuvent varier selon les techniques).

► Chez la femme :

- phase folliculaire précoce : 50 pg/mL (185 pmol/mL) ;
- pic ovulatoire (valeur la plus élevée) : 200 pg/mL (750 pmol/mL) ;
- phase lutéale : 150 pg/mL (550 pmol/mL) ;
- menstruation : < 50 pg/mL ;
- pendant la grossesse, la concentration augmente jusqu'à être multipliée par 100 ;
- à la ménopause : < 10 pg/mL (35 pmol).

► Chez l'homme : 10 à 55 pg/mL.

Facteur de conversion :

- ng \times 3,7 = pmol ;
- pmol \times 0,275 = ng.

À retenir

- < 20 pg/ml = absence de sécrétion ovarienne.
- > 50 pg/ml = sécrétion ovarienne.

Clinique

Aménorrhées primaires

Une aménorrhée primaire se définit par l'absence de règles passé l'âge de 16 ans avec ou sans développement pubertaire (seins, pilosité).

L'absence de toute règle est en faveur d'une anomalie constitutionnelle. Une aménorrhée primaire, sans développement pubertaire, avec estradiol très bas voire indosable, invite à doser les gonadotrophines :

- si la FSH est élevée, il s'agit d'une insuffisance ovarienne :
 - une petite taille et un syndrome malformatif (cou palmé, cubitus valgus...) penser à un syndrome de Turner que confirme le caryotype ;
 - l'absence d'utérus à l'échographie évoque une aplasie congénitale de l'utérus (Rokitansky), la présence d'une hormone antimüllérienne (marqueur de tissu testiculaire) une dysgénésie testiculaire ;
- si la FSH est basse, il s'agit d'un déficit gonadotrope ; une anosmie ou une hyposmie congénitale est le signe d'un syndrome de Kallmann que confirmer l'atrophie des bulbes olfactifs en IRM et la mutation d'un des gènes *KAL2* en analyse moléculaire.

Aménorrhées secondaires

Les aménorrhées secondaires reconnaissent quatre causes principales : l'hyperprolactinisme, le déficit gonadotrope hypothalamique, l'insuffisance ovarienne, la dystrophie polykystique des ovaires.

Hyperprolactinisme

Un excès de prolactine (lié le plus souvent un adénome hypophysaire à prolactine) est une cause majeure d'aménorrhée avec ou sans galactorrhée. Il est le plus souvent médicamenteux ou secondaire à un adénome à prolactine (*voir* Fiche « Prolactine »).

Déficit gonadotrope hypothalamique

Dans ce cas, l'estradiol est bas, les deux gonadotrophines sont normales ou basses ou bien la FSH est normale et la LH très basse.

L'insuffisance gonadotrope peut être organique : c'est un diagnostic d'imagerie hypothalamo-hypophysaire à la recherche d'une tumeur, d'une hypophysite.

Le plus souvent elle est fonctionnelle, liée à un apport nutritionnel quantitatif ou qualitatif dont l'archétype est l'anorexie mentale. L'IMC est < 22 (voir Fiche « Folliculostimuline »).

Insuffisance ovarienne

L'insuffisance ovarienne se traduit par un estradiol bas et une concentration de FSH très élevée (voir Fiche « Folliculostimuline (FSH) et hormone lutéinisante (LH) »).

L'insuffisance ovarienne prématurée (IOP) est parfois secondaire à une maladie auto-immune ou à une chimiothérapie ou une radiothérapie. Elle est le plus souvent idiopathique. Elle expose à une infertilité sévère difficile à traiter.

Polykystose ovarienne

Le diagnostic de cette maladie fréquente est probable si existent une spanioménorrhée ancienne et/ou des signes d'hyperandrogénie : séborrhée, acné, hirsutisme. La LH est élevée, sans pic ovulatoire. Du coup, la concentration d'estradiol est normale mais ne varie pas au cours du cycle. L'échographie montre deux gros ovaires microkystiques.

À retenir

Aménorrhées secondaires :

- prolactine augmentée : hyperprolactinisme médicamenteux ou dû à un adénome ;
- estradiol bas :
 - FSH et LH normales ou basses : déficit gonadotrope, le plus souvent hypothalamique fonctionnel, lié à des anomalies nutritionnelles, parfois hypophysaire (tumeur ou hypophysite) ;
 - FSH et LH élevées : insuffisance ovarienne ;
- estradiol normal, LH normale ou élevée sans pic ovulatoire, FSH un peu basse, testostérone normale ou un peu augmentée : ovaires polykystiques.

Procréation médicalement assistée

En cas de fécondation *in vitro* (FIV), l'estradiol dosé au 3^e-4^e jour du cycle concourt avec la FSH et l'hormone antimüllérienne (AMH) à l'évaluation de la réserve ovarienne en ovocytes préalable à toute induction. Un estradiol élevé (> 50 ng/mL) est de mauvais pronostic. Une concentration d'hormone antimüllérienne élevée est prédictive d'une bonne réponse à la stimulation ovarienne (voir Fiche « Hormone antimüllérienne »).

Au cours d'une stimulation ovarienne, la surveillance quotidienne de la concentration d'estradiol permet de déterminer le meilleur moment pour déclencher l'ovulation (au pic de concentration) et d'adapter les doses

d'inducteurs afin d'éviter une hyperstimulation. Le dosage est également utile pour surveiller la croissance folliculaire. Des méthodes rapides permettent d'obtenir un résultat en 3 heures.

Traitement hormonal substitutif de la ménopause (THS)

Ce traitement augmente la concentration d'estradiol de façon significative. Le dosage de l'estradiol ne permet ni de déterminer ni d'adapter les doses.

Tumeurs féminisantes du testicule ou de la surrénale

Certaines tumeurs testiculaires peuvent produire de l'estradiol soit de façon autonome, soit sous l'influence d'une augmentation de β -hCG qui est un marqueur de ces tumeurs (*voir* Fiche « hCG »). Cette élévation œstrogénique peut rester asymptomatique ou provoquer une féminisation.

Éthanol

voir Alcool

Examen cyto bactériologique urinaire (ECBU)

L'examen cytologique et bactériologique des urines fournit des renseignements précieux pour le diagnostic des maladies de l'arbre urinaire, singulièrement des infections urinaires.

Objectifs de l'examen

- Dépister une infection urinaire chez un homme se plaignant de pollakiurie plus ou moins fébrile, chez une femme souffrant de cystite, ou en cas de fièvre avec douleurs lombaires unilatérales évoquant une pyélonéphrite.

Précautions de prélèvement

Le prélèvement se fait le matin, car les urines sont concentrées (la dilution diminue artificiellement le compte des germes) et les colonies bactériennes ont eu le temps de se développer pendant la nuit (examen plus sensible).

Chez l'homme et le garçon, les urines du second jet sont recueillies de façon stérile, après nettoyage du méat urinaire.

Chez la femme ou la fillette, le prélèvement est précédé d'une toilette périnéale faite d'avant en arrière (pour éviter les contaminations fécales) avec trois compresses humectées de sérum physiologique. Le prélèvement est recueilli dans un flacon stérile, au milieu du jet des urines, au cours d'une miction normale, sans sondage. L'examen doit être pratiqué en dehors des périodes menstruelles.

Chez le nourrisson, les urines sont recueillies dans une poche stérile adhésive placée après désinfection locale et laissée en place moins de 30 minutes.

Chez le malade sondé, l'urine est prélevée dans la sonde, à la seringue de 5 mL.

Transport au laboratoire dans les 20 minutes qui suivent ou conservation au réfrigérateur (à + 4 °C) dans la glace jusqu'au transport.

Examen cytologique ou culot de centrifugation

La centrifugation des urines à faible vitesse au laboratoire permet d'obtenir un « culot » riche en cellules qui peut être examiné au microscope sur lame après coloration.

Des automates permettent aujourd'hui une étude rapide et sûre des sédiments urinaires.

Culot de centrifugation normal

- ▶ Il contient :
 - < 5 globules rouges par μL d'urines ($< 0,5 \cdot 10^4/\text{mL}$) ;
 - < 10 leucocytes par μL d'urines ($< 10^4/\text{mL}$) ;
- ▶ Il n'y a pas de bactéries ni de cylindres granuleux.
- ▶ On peut observer de rares cellules vésicales, des cristaux dont le type varie avec le pH.

La présence de globules rouges en quantité supérieure à $5/\mu\text{L}$ (ou 5 000/mL) traduit une hématurie.

La présence de globules blancs en quantité supérieure à $10/\mu\text{L}$ (ou 10 000/mL) témoigne d'une leucocyturie (globules blancs non altérés) ou d'une pyurie (globules blancs altérés). La pyurie est constante dans les infections urinaires.

Des cylindres « hyalins » sont sans signification pathologique, des cylindres incrustés d'hématies traduisent une lésion glomérulaire (très souvent une glomérulonéphrite proliférative), des cylindres leucocytaires sont en faveur d'une inflammation rénale.

Examen bactériologique : recherche d'une infection urinaire

Bandelettes urinaires (leucocytes-nitrites)

Les bandelettes urinaires permettent de détecter en moins de 2 minutes une activité leucocyte estérase traduisant la présence de leucocytes (seuil de sensibilité 10^4 leucocytes/mL), une production de nitrites traduisant la présence de bactéries.

La valeur prédictive négative (VPN) des bandelettes « leucocytes » est excellente ($> 98\%$), suffisante pour affirmer l'absence d'infection urinaire lorsque le test est négatif (leucocytes négatifs ou les deux plages négatives). Leur valeur prédictive positive (VPP) est en revanche médiocre : une bandelette positive ne suffit pas à affirmer l'infection urinaire. Une uroculture est nécessaire.

Le test des nitrites est pris en défaut lorsque le pH urinaire est très acide, lorsque la densité des germes est faible. Il ne détecte pas les germes non producteurs de nitrites : entérocoques, staphylocoques, *Pseudomonas aeruginosa*, *Actinobacter* spp. Son intérêt est moindre que le test à la leucocyte estérase.

Uroculture

Depuis Kass, l'uroculture permet de détecter une infection urinaire en dénombrant les unités formant colonies (UFC) par mL d'urine. Pour Kass :

- une bactériurie $> 10^5$ UFC/mL traduit l'infection des urines ;
- une bactériurie $< 10^3$ UFC/mL exclut l'infection urinaire ;
- une bactériurie comprise entre 10^3 et 10^5 UFC/mL requiert un ECBU de contrôle car elle peut traduire une infection dans certaines circonstances.

Le seuil de bactériurie associé à une leucocyturie significative a été récemment modifié pour tenir compte des espèces microbiennes. Il est désormais le suivant :

Seuils

Seuil de bactériurie significative

▶ $> 10^3$ UFC/mL pour les cystites aiguës à *E. coli* et autres entérobactéries (*Proteus* spp., *Klebsiella* spp.).

▶ $> 10^5$ UFC/mL pour les cystites aiguës à autres germes (entérocoques particulièrement).

▶ $> 10^4$ UFC/mL pour les prostatites et les pyélonéphrites aiguës.

Seuil de leucocyturie significative

▶ 10^4 éléments/mL.

Le tube digestif est le réservoir bactérien alimentant les infections urinaires. Les germes le plus souvent retrouvés à l'uroculture sont *Escherichia coli*, responsable de 80 % des infections communautaires et de la moitié des infections nosocomiales, et *Proteus mirabilis* (10 % des infections de ville). Viennent ensuite *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococcus* du groupe D, puis les entérobactéries (*Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas* spp., *Enterobacter* spp.).

Les infections urinaires sont en règle mono-microbiennes. L'isolement de plusieurs bactéries est le signe d'une contamination de l'échantillon, sauf dans le cas particulier des infections sur sonde.

Cas particulier de la femme enceinte

L'infection urinaire est fréquente chez la femme enceinte et augmente le risque d'accouchement prématuré.

Elle peut se traduire par une simple bactériurie asymptomatique, reconnaissable à la bandelette urinaire systématique à partir du quatrième mois de grossesse, répétée ensuite chaque mois ou mise en évidence par un ECBU systématique chez les femmes à hauts risques d'infection urinaire gravide (diabète, dilatation pyélique). La bactériurie est confirmée lorsque

deux urocultures sont positives à la même bactérie au seuil de 10^5 UFC/mL (leucocyturie indifférente). Non traitée, la bactériurie gravidique asymptomatique se complique de pyélonéphrite dans 30 % des cas.

La cystite aiguë gravidique se révèle par une pollakiurie, des brûlures mictionnelles, sans fièvre ni douleurs lombaires. Le diagnostic est confirmé par la mise en évidence d'une leucocyturie $> 10^4$ /mL et d'une bactériurie $> 10^3$ UFC/mL pour *E. coli* et autres entérobactéries, $> 10^5$ UFC/mL pour les cystites à autres bactéries. Les fluoroquinolones sont contre-indiquées en cas de grossesse.

La pyélonéphrite aiguë est la première cause de fièvre chez la femme enceinte : diagnostic sur ECBU, hémoculture, échographie rénale. Tenir compte d'une hyperleucocytose et d'une accélération de la VS habituelles chez la femme enceinte.

À retenir

- ▶ Toute fièvre chez l'enfant doit faire envisager une infection urinaire.
- ▶ En cas de fièvre, si leucocytes et nitrites sont négatifs sur la bandelette, une infection urinaire est très peu probable.
- ▶ En cas de cystite, le seuil de bactériurie significative est de 10^3 UFC/mL pour *E. coli*, *Proteus spp.*, *Klebsiella spp.*
- ▶ Chez la femme enceinte, la recherche d'une bactériurie asymptomatique par bandelette urinaire est à proposer à partir du 4^e mois ; un examen cyto-bactériologique des urines sera pratiqué en cas de bandelette positive.

Facteur rhumatoïde

Les facteurs rhumatoïdes (FR) sont des autoanticorps IgG ou IgM dirigés contre le fragment Fc (cristallisable) d'une immunoglobuline de classe IgG humaine ou animale. Le FR recherché en clinique est une IgM.

Méthodes de dosage

Le FR de classe IgM a d'abord été mis en évidence par des tests d'agglutination dans lesquels un support (hématies de mouton pour la réaction de Waaler-Rose, billes de latex pour le latex) était saturé d'IgG (de lapin pour le Waaler-Rose, humaines pour le latex), avant d'être mis en présence du sérum à étudier. Le résultat était rendu en titre d'anticorps.

Aujourd'hui, le facteur rhumatoïde est dosé par immuno-néphélémétrie ou turbidimétrie, deux techniques adaptables aux automates. Une technique ELISA est moins utilisée. Le résultat des techniques récentes est exprimé en UI.

Valeurs usuelles

▶ Réaction de Waaler-Rose : valeur seuil = 1/64.

▶ Latex : valeur seuil : 1/80.

(Ces réactions d'agglutination ne sont pas recommandées par la HAS.)

Immuno-néphélémétrie : valeurs seuil

▶ 40 UI/mL pour le test au latex.

▶ 30 UI/L pour la réaction de Waaler-Rose.

ELISA : valeur seuil

▶ 20 UI/mL.

La prévalence du FR dans la population générale augmente avec l'âge : moins de 2 % avant 30 ans, 20 % après 70 ans.

Clinique

Polyarthrite rhumatoïde

Le FR a été découvert (Waalers, 1940) dans la polyarthrite rhumatoïde, d'où son nom. Sa présence est prise en compte ainsi que son taux (faiblement ou fortement positif) dans les critères de diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde établis par l'ACR (*American College of Rheumatology*) et l'EULAR (*European League Against Rheumatism*) en 2010 (cf. encadré).

Toutefois, la présence du FR dans le sérum n'est ni nécessaire ni suffisante pour porter le diagnostic de polyarthrite rhumatoïde car sa sensibilité et sa spécificité sont faibles, de l'ordre de 75 %. Le FR est absent dans 60 % des

cas au début de la maladie, au moment où doit être débuté le traitement spécifique.

Le FR ne disparaît qu'en cas de rémission franche et encore rarement ; il est donc inutile de refaire l'examen lorsqu'il est positif. Il n'y a pas de relation entre le titre de l'anticorps et la sévérité de la maladie.

Dans quelques cas (10 à 15 %), du FR est trouvé dans le liquide synovial alors qu'il n'y en a pas dans le sérum.

Critères de diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde (ACR/EULAR, 2010)

Score > 6 → Polyarthrite rhumatoïde.

- Articulations atteintes :

- 1 grosse articulation → 0
- 2 à 10 grosses articulations (symétriques ou non) → 1
- 1 à 3 petites articulations → 2
- 4 à 10 petites articulations → 3
- > 10 articulations (dont au moins une petite) → 5

- Autoanticorps : FR et ACPA (anticorps anti-CCP) :

- FR négatif et ACPA négatifs → 0
- FR et/ou ACPA faiblement positif (1 à 3 × N) → 2
- FR et/ou ACPA fortement positif (> 3 × N) → 3

- Durée d'évolution des synovites :

- < 6 semaines → 0
- > 6 semaines → 1

- Marqueurs biologiques de l'inflammation (VS et CRP) :

- VS et CRP normales → 0
- VS et/ou CRP anormale → 1

Autres affections

Les facteurs rhumatoïdes ne sont pas spécifiques de la PR. La présence d'un FR s'observe dans :

- les maladies auto-immunes (lupus, Gougerot-Sjögren, syndrome de Sharp, sclérodermie systémique) ;
- certaines maladies infectieuses (mononucléose, endocardite bactérienne, hépatite C) ;
- les syndromes lymphoprolifératifs (LLC, lymphomes B, maladie de Waldenström) et les cryoglobulinémies mixtes de type II.

Facteur Willebrand

Le facteur von Willebrand (vWF) est synthétisé par les cellules endothéliales et les mégacaryocytes. C'est une glycoprotéine qui contribue à l'adhérence plaquettaire au sous-endothélium vasculaire et qui se lie, dans le plasma, au facteur VIII qu'il transporte et protège de la protéolyse.

Objectifs du dosage

- Reconnaître une maladie de Willebrand devant des hémorragies cutanéomuqueuse spontanées ou provoquées.

Précautions de prélèvement

Prélèvement sur sang citraté en observant les précautions habituelles pour tout test de l'hémostase (*voir* Fiche « Taux de prothrombine »).

Valeurs usuelles

► 50 à 150 %.

Les sujets du groupe sanguin 0 ont un facteur vWF plus bas.

La grossesse et le stress augmentent le facteur vWF.

Clinique : maladie de Willebrand

La maladie de Willebrand, la plus fréquente des maladies constitutionnelles de l'hémostase, est due à un défaut génétique de la concentration ou de la fonction du facteur Willebrand. Son mode de transmission est autosomal, dominant le plus souvent.

Elle se traduit par des hémorragies de gravité variable, pouvant engager le pronostic vital, apparaissant d'autant plus tôt dans la vie que le déficit est profond. Les hémorragies cutanéomuqueuses sont les plus habituelles, spontanées ou provoquées (postopératoires). Les hématomes, les hémarthroses, les hémorragies viscérales sont rares. La tendance hémorragique s'atténue avec l'âge.

Le TCA est allongé en raison du déficit fonctionnel en facteur VIII mais, à la différence de l'hémophilie, le temps de saignement est également augmenté.

Le diagnostic repose sur le dosage biologique du vWF : activité cofacteur de la ristocétine (FvW-RCo) qui mesure la vitesse d'agglutination des plaquettes en présence de ristocétine —(en présence de ristocétine, la vitesse d'agglutination des plaquettes est proportionnelle à la concentration plasmatique de vWE). En cas de maladie de Willebrand, l'activité ristocétine est très diminuée.

Le dosage biologique est complété par le dosage immunologique (FvWF-Ag) du facteur et par la mesure de l'activité du facteur VIII.

Portrait biologique d'une maladie de von Willebrand :

- TS augmenté avec des plaquettes normales ;
- TCA augmenté avec un TP normal ;
- activité cofacteur de la ristocétine (FvW-RCo) très diminuée ;
- facteur VIII diminué.

Il existe trois types de déficit en vWF : quantitatif modéré ou type 1 (le plus fréquent 75 % des maladies de Willebrand), qualitatif ou type 2 (20 % des cas), et quantitatif majeur ou type 3 (forme la plus grave, 5 % des cas). Le dosage immunologique (FvWF-Ag) est diminué dans les défauts quantitatifs (type 1 et 3), normal ou peu diminué dans les défauts qualitatifs (type 2). Le type 2 est divisé en sous-types 2A, 2B et 2N (pour « Normandie »). Ces sous-types sont reconnus par des tests spécifiques pratiqués dans des laboratoires spécialisés.

Les types de maladie de Willebrand

- Type 1 (75 % des cas) : déficit quantitatif partiel, FvW-RCo et FvW-Ag diminués, baisse possible du facteur VIII, transmission autosomique dominante.
- Type 2 (20 % des cas) : déficit qualitatif, FvW-RCo très diminué (sauf dans 2N) et FvW-Ag peu diminué ou normal, transmission autosomique dominante (sauf pour 2N).
- Type 3 (< 5 % des cas) : déficit quantitatif majeur (forme la plus sévère, syndrome hémorragique précoce), FvW-RCo et FvW-Ag très diminués, facteur VIII très diminué, transmission autosomique récessive.

Fer sérique

Le fer est un élément indispensable à l'hématopoïèse (75 % du fer sert à la synthèse de l'hémoglobine), mais il est aussi doté d'une action oxydative toxique. Son métabolisme est constamment régulé, à tous ses stades : absorption duodénale, transfert vers le plasma, destruction macrophagique des globules rouges vieillissants et relargage du fer, transport plasmatique, mise en réserve.

Quatre molécules jouent un rôle important dans cette régulation. L'hépcidine exprimée principalement par les hépatocytes, véritable hormone hyposidéremiante, inhibe l'absorption du fer et le relargage du fer par les macrophages en dégradant la seule protéine exportatrice de fer : la ferroportine. La transferrine (Tf), protéine plasmatique saturée au tiers, transporte le fer. Seule la transferrine est capable de délivrer le fer à la cellule par l'intermédiaire d'un récepteur membranaire spécifique (RTf). La ferritine, « éponge à fer », assure le stockage intracellulaire du fer.

L'hépcidine et la ferroportine ne sont dosées que par de rares laboratoires spécialisés.

En pratique courante, le métabolisme du fer est exploré par :

- le dosage du fer sérique ;
- le dosage de la transferrine ;
- celui de la ferritine plasmatique.

Le dosage pondéral du fer sérique (par colorimétrie adaptée aux automates) et celui de la transferrine (par méthode immunochimique) permettent de calculer deux paramètres :

- la **capacité totale de fixation de la transferrine (CTFT)** :
 - $CTFT (\mu\text{mol/L}) = \text{transferrine (g/L)} \times 25$;
 - ou : $CTFT (\text{mg/L}) = \text{transferrine (g/L)} \times 1,395$;
- le **coefficient de saturation de la transferrine (CSTf)** :
 - ou rapport entre le fer sérique et la capacité totale de fixation en fer de la transferrine ;
 - $\text{fer sérique (en } \mu\text{mol/L}) / CTFT (\text{en } \mu\text{mol/L}) \times 100$;
 - cette valeur indique la proportion de transferrine fixant du fer ; elle est directement liée à l'amplitude l'absorption du fer.

En cas de dépassement des capacités de fixation de la transferrine, du fer non lié à la transferrine (NTBI des Anglo-Saxons) apparaît dans le plasma qui est rapidement capté par le foie, le cœur, l'hypophyse...

La capacité totale de fixation de la transferrine (CTFT) est aussi appelée capacité totale de saturation de la transferrine (CTST), notamment dans la nomenclature des actes de biologie médicale.

Objectifs du dosage

- Reconnaître une surcharge en fer génétique ou acquise (transfusions) ou encore s'inscrivant dans le cadre d'un syndrome métabolique.
- Suivre l'évolution d'une hépatite aiguë ou chronique.
- Évaluer le statut martial d'une anémie hypochrome, d'une thalassémie, d'une dysérythropoïèse.

Le dosage du fer sérique est :

- toujours couplé à celui de la transferrine et de son coefficient de saturation ;
- souvent associé à celui de la ferritine (et si besoin d'une protéine de l'inflammation).

Précautions de prélèvement

Prélèvement sur tube sec. Prélever le matin (HAS), moment de la journée où la concentration du fer est la plus élevée. Répéter les dosages car le fer sérique est soumis à des fluctuations circadiennes importantes (+++). Éviter toute hémolyse.

Valeurs usuelles

Fer sérique

- ▶ 65 à 180 $\mu\text{g/dL}$ (12 à 30 $\mu\text{mol/L}$).
- ▶ Limites inférieures de la normale :
 - 10 $\mu\text{mol/L}$ chez la femme ;
 - 12 $\mu\text{mol/L}$ chez l'homme.
- ▶ Chez le nouveau-né : 100 à 200 $\mu\text{g/dL}$ (18 à 30 $\mu\text{mol/L}$), les valeurs de l'adulte n'étant atteintes qu'en 2 à 3 ans.

Facteur de conversion :

- $\mu\text{g}/100 \text{ mL} \times 0,179 = \mu\text{mol/L}$.
- $\mu\text{mol/L} \times 5,6 = \mu\text{g}/100 \text{ mL}$.

Transferrine

- ▶ 2 à 4 g/L chez l'enfant et l'adulte quel que soit le sexe.
- ▶ Chez le nouveau-né (jusqu'à 1 an) : la moitié des valeurs de l'adulte.

Capacité totale de fixation de la transferrine (CTFT ou CTST)

- ▶ 250 à 400 $\mu\text{g/dL}$ (50 à 70 $\mu\text{mol/L}$).

Coefficient de saturation de la transferrine (CSTf)

- ▶ 0,25 à 0,30 chez l'homme.
- ▶ 0,15 à 0,25 chez la femme.

L'interprétation des résultats des marqueurs du métabolisme du fer n'est pas consensuelle pendant la grossesse et chez l'enfant.

Clinique

À retenir

Lorsque le fer manque comme dans le dernier trimestre de la grossesse, la première année de la vie, après une hémorragie aiguë abondante ou chronique distillante, le fer sérique est bas, la concentration de la transferrine s'élève, sa saturation en fer diminue.

Lorsque le fer s'accumule en excès comme au cours de l'hémochromatose idiopathique, après des transfusions répétées ou en cas de myélodysplasies, le fer sérique est élevé, la concentration de la transferrine s'abaisse, sa saturation en fer augmente.

Fer sérique : hypersidérémies

Le fer sérique est très élevé dans les hémochromatoses.

Hémochromatose HFE 1 (de type 1)

L'hémochromatose est une maladie héréditaire caractérisée par une surcharge en fer liée à une hyperabsorption digestive du fer, secondaire à un déficit génétique en hépcidine. L'hypo-hépcidémie est en relation dans plus de 90 % des cas avec la mutation homozygote C282Y du gène *HFE*, caractéristique de l'hémochromatose HFE1. Sa transmission est autosomique récessive, mais avec une pénétrance incomplète.

Signes

Les manifestations de l'hémochromatose de type 1 vont de simples anomalies biochimiques à une maladie grave par atteinte de plusieurs d'organes. L'expressivité de l'homozygotie C282Y dépend en effet de divers facteurs acquis ou génétiques en voie de recensement.

Stade de l'hémochromatose HFE 1

En 2005, la HAS a défini cinq stades de développement de l'hémochromatose HFE1.

- Le stade 0 correspond à la présence de la mutation C282Y homozygote sans signe clinique ou biologique de surcharge en fer.
- Le stade 1 se traduit par l'augmentation isolée du coefficient de saturation de la transferrine (CSTf) supérieur à 50 %.
- Le stade 2 est marqué par l'élévation progressive de la ferritinémie (FS) accompagnant celle du CSTf.
- Le stade 3 est caractérisé par l'apparition de manifestations cliniques non spécifiques, altérant la qualité de vie et souvent réversibles après déplétion du fer : asthénie, chondrocalcinose, diabète, hépatopathie non cirrhotique, hypogonadisme gonadotrope, mélanodermie, ostéoporose, troubles du rythme cardiaque.





- Le stade 4 correspond aux atteintes lésionnelles, susceptibles de mettre en jeu le pronostic vital : cirrhose avec, dans ce cas, un risque élevé de carcinome hépatocellulaire estimé à 5 % par an, insuffisance cardiaque.

Diagnostic

La maladie se révèle vers 30 ans chez l'homme, à la ménopause chez la femme. Le diagnostic repose sur la clinique et sur deux marqueurs biologiques : la saturation de la transferrine et la ferritine.

Le coefficient de saturation de la transferrine (CSTf) est > 50 % chez la femme, 60 % chez l'homme. Cette augmentation est un marqueur sensible et spécifique, une véritable « marque de fabrique » de l'hémochromatose. La ferritine est très augmentée au-delà de 300 µg/L chez l'homme de 200 µg/L chez la femme. Le fer sérique est à plus de 40 µmol/L.

Ces éléments conduisent à rechercher dans le sang, par PCR, l'homozygotie C282Y (ou éventuellement H63D) dont la présence confirme le diagnostic.

L'IRM abdominale (l'IRM « Fer ») permet d'affirmer et de quantifier la surcharge en fer en calculant la concentration hépatique en fer (valeurs normales : 36 pmol/g de foie). À noter que dans l'hémochromatose primitive de type 1, 2 ou 3, la rate est dépourvue de fer : le foie est « noir », la rate est « blanche ». Dans l'hémochromatose secondaire transfusionnelle et l'hémochromatose de type 4, foie et rate sont « noirs ».

Traitement

Le traitement de l'hémochromatose HFE1 repose sur les saignées, dont le rythme est adapté en fonction de la tolérance du patient et des valeurs de la ferritinémie ; l'objectif est d'atteindre et de maintenir une concentration < 50 µg/L. La détermination du CSTf n'a pas d'intérêt au cours du suivi.

Autres hémochromatoses génétiques

L'hémochromatose de type 2, ou juvénile, est une forme précoce d'hémochromatose héréditaire, débutant avant l'âge de 30 ans. Cette maladie, très rare, peut être due à une mutation du gène de l'hémojuvéline (type 2A, habituel) ou à une mutation du gène codant l'hépcidine (type 2B, exceptionnel). Clinique et biologie sont proches de celles de l'hémochromatose classique.

L'hémochromatose de type 3, très rare, a la même traduction clinique que l'hémochromatose classique mais résulte d'une mutation du gène du récepteur de la transferrine.

L'hémochromatose de type 4 est liée à une mutation du gène codant la ferroportine.

- La mutation peut interdire à la ferroportine d'exporter le fer (type A) : dans ce cas, la maladie est paucisymptomatique, le coefficient de saturation de la transferrine est diminué, la surcharge ferrique prédomine dans la rate.
- La mutation peut rendre la ferroportine insensible à l'action de l'hépcidine (type B) : le CSTf est alors élevé et la clinique proche des hémochromatoses de type 1.

À la différence des autres hémochromatoses génétiques la transmission de l'hémochromatose de type 4 est dominante.

Hémochromatoses post-transfusionnelles

Voir Fiche « Ferritine ».

Hépatites

Au cours des hépatites chroniques au stade de cirrhose (notamment des hépatites alcooliques) il est fréquent d'observer une surcharge en fer du foie mais les autres organes ne sont pas infiltrés. Le fer sérique est modérément élevé. Le coefficient de saturation de la transferrine est normal.

Au cours des hépatites aiguës avec cytolysse importante (transaminases supérieures à 5 fois la normale), la libération des réserves en fer du foie peut provoquer une hypersidérémie transitoire surtout en cas d'alcoolisme associé.

À retenir

- La sidérémie n'est pas un bon indicateur de la surcharge en fer.
- Un coefficient de saturation de la transferrine élevé est un marqueur sensible et spécifique de l'hémochromatose.
- Le suivi d'une surcharge en fer fait appel au dosage de la ferritine.

Fer sérique : hyposidérémies

L'hyposidérémie, définie par une concentration du fer sérique inférieure à $10 \mu\text{mol/L}$ (souvent 3 à 4), a deux causes : les carences martiales et les états inflammatoires.

Carences martiales

Les carences en fer sont responsables d'anémies hypochromes (TCMH $< 27 \text{ pg}$), microcytaires (VGM $< 80 \text{ fL}$), arégénératives ou peu régénératives (réticulocytes $< 150 \text{ G/L}$).

Les marqueurs biologiques en faveur d'une anémie par carence en fer sont :

- la diminution de la ferritine sérique ;
- la baisse du fer sérique, qui est très bas ($< 4 \mu\text{mol/L}$) ;
- l'augmentation de la transferrine avec diminution importante du CSTf $< 0,10$;

- et l'augmentation des récepteurs solubles de la transferrine (reflet de l'avidité cellulaire).

La cause habituelle de la carence martiale (90 % des cas) est l'hémorragie distillante, cliniquement inaperçue, digestive dans les deux sexes, génitale chez la femme jeune. Si l'hémorragie n'est pas reconnue dès l'interrogatoire, une fibroscopie gastrique puis une coloscopie enfin une exploration du grêle par vidéocapsule s'imposent. Les autres hémorragies chroniques (urinaires, ORL) sont rarement en cause.

Les carences martiales d'apport sont rares. Elles s'observent chez les végétariens stricts (végétaliens), chez les jeunes filles en proie à l'anorexie mentale, chez les patients ayant un grêle « court » ou une maladie cœliaque, chez les femmes ayant eu des grossesses répétées et rapprochées.

Anémies inflammatoires

L'inflammation (rhumatismes inflammatoires, cancers, maladies infectieuses chroniques, etc.) augmente l'expression de l'hépcidine qui induit une rétention de fer dans les macrophages, tandis que les cytokines inflammatoires diminuent la sécrétion de l'érythropoïétine : le fer ne va plus à l'érythropoïèse.

Il en résulte une anémie modérée, normocytaire, arégénérative, normochrome (du moins au début) et un fer sérique abaissé.

Les marqueurs biologiques d'une anémie inflammatoire sont :

- l'augmentation de la ferritine sérique (car les réserves sont normales et la ferritine est une protéine de la phase aiguë de l'inflammation) ;
- la baisse du fer sérique ;
- la diminution de la transferrine avec un CSTf normal, permettant de faire la différence avec une carence martiale ;
- l'absence d'augmentation des récepteurs solubles de la transferrine.

Le diagnostic est confirmé par l'existence de signes biologiques de l'inflammation.

Réparations d'anémies

Les anémies régénératives, hémolytiques ou post-hémorragiques, sont souvent responsables d'hyposidérémies transitoires qui traduisent une hyperactivité médullaire réactionnelle, surconsommatrice de fer.

Un mécanisme analogue explique les sidéropénies de certaines polyglobulies.

Ferritine

La ferritine est la protéine cellulaire de stockage du fer, c'est une « éponge à fer ». Elle abonde dans le foie et les macrophages. Elle n'est présente qu'à une faible concentration dans le plasma mais il existe une corrélation entre l'importance des réserves martiales et la concentration de la ferritine sanguine : elle diminue en cas de déficit en fer et augmente en cas de surcharge martiale.

La ferritine est constituée de sous-unités H et L codées par des gènes différents. La ferritine circulante est riche en sous-unités L. Les dosages sont réalisés avec des anticorps à la fois anti-H et anti-L (sauf chez Bio-Mérieux).

La ferritine est aussi une protéine de l'inflammation : il est recommandé de toujours la doser conjointement à un marqueur de l'inflammation, CRP par exemple.

Objectifs du dosage

- Juger du statut martial d'un patient présentant des signes évocateurs de surcharge en fer, ou souffrant d'une anémie hypochrome.
- Faire le bilan d'un alcoolisme, d'une hépatite cytolitique.
- Compléter le profil biologique d'une maladie rare, comme la maladie de Gaucher ou de Still.

Précautions de prélèvement

Prélèvement à jeun (les lipides sériques perturbent le dosage). Inutile d'interrompre un éventuel traitement martial préalable. Éviter toute hémolyse.

Valeurs usuelles

Les valeurs usuelles s'inscrivent dans de larges limites variables avec les techniques. Toujours doser dans le même laboratoire.

- ▶ Chez la femme en période d'activité génitale : 20 à 200 $\mu\text{g/L}$.
- ▶ Chez l'homme et chez la femme après la ménopause : 30 à 300 $\mu\text{g/L}$.
- ▶ Chez l'enfant : la concentration de ferritine est élevée dans les premiers mois de la vie. D'importantes variations interindividuelles rendent délicate l'interprétation de ce dosage avant 10 ans.

Valeurs seuils d'une surcharge en fer

- ▶ Surcharge modérée > 1 000 $\mu\text{g/L}$.
- ▶ Surcharge sévère > 2 500 $\mu\text{g/L}$.

Clinique

À retenir

Il n'y a pas de surcharge en fer sans élévation de la ferritine mais l'hyperferritinémie n'est pas toujours synonyme de surcharge en fer. En revanche, une hypoferritinémie signifie toujours une carence.

Hyperferritinémies

Hyperferritinémies liées à une surcharge en fer

Hémochromatose (coefficient de saturation de la transferrine élevé)

En l'absence de cause évidente de surcharge en fer (transfusions répétées, dysérythropoïèse), une élévation de la ferritine ($> 500 \mu\text{g/L}$) avec une élévation du coefficient de saturation de la transferrine (CST) au-delà de 50 % chez la femme de 60 % chez l'homme, impose de rechercher dans le sang une mutation C282Y du gène *HFE*. Sa présence à l'état homozygote affirme le diagnostic d'hémochromatose « classique » de type HFE1, de loin la plus fréquente (90 % des cas).

Si la recherche de la mutation C282Y est négative, il faut rechercher, avec l'aide de laboratoires spécialisés, une hémochromatose génétique rare due à une mutation d'un gène codant le récepteur 2 de la transferrine (TRF2), pour l'hépcidine (HAMP), l'hémojuvéline (HJV) ou la ferroportine.

Lorsque le coefficient de saturation (CST) est inférieur à 45 %, le diagnostic d'hémochromatose génétique peut être exclu et la recherche de mutation est inutile.

Si un traitement est décidé, le dosage de la ferritine contribue à son suivi ; l'objectif est d'atteindre et de maintenir une concentration $< 50 \mu\text{g/L}$.

Pour l'hémochromatose : voir Fiche « Fer sérique ».

Hépatosidérose dysmétabolique (coefficient de saturation de la transferrine normal)

Décrite chez des patients d'âge mûr, essentiellement masculins, l'hépatosidérose dysmétabolique (HSD) se traduit par une hépatomégalie (stéatosique dans la moitié des cas : foie « brillant » en échographie). Elle s'observe dans un contexte de « syndrome métabolique » associant surcharge pondérale abdominale, hypertension, hypertriglycéridémie, intolérance aux glucides.

Le diagnostic biologique d'hépatosidérose dysmétabolique est porté sur :

- une ferritinémie très élevée (> 300 chez la femme > 600 chez l'homme, jusqu'à 1 000 $\mu\text{g/L}$) ;
- un coefficient de saturation de la ferritine < 45 % dans la majorité des cas ;
- des ALAT normales et des γ -GT modérément élevées ;
- une concentration hépatique en fer, évaluée en IRM, peu augmentée, aux alentours de 100-150 pmol/g foie sec ($N < 36$), contrastant avec l'hyperferritinémie.

À son origine, le rôle d'une insulino-résistance agissant sur la sortie cellulaire du fer est le plus souvent invoqué.

Hémochromatoses post-transfusionnelles

Les hémochromatoses post-transfusionnelles sont heureusement rares. La mise au point récente de chélateurs efficaces utilisables par voie orale devrait en diminuer encore la fréquence ; elles restent un risque à prendre en compte dans le traitement d'hémopathies graves nécessitant des transfusions répétées, comme la β -thalassémie majeure, les drépanocytoses, les syndromes myélodysplasiques.

Il est généralement recommandé de débiter un traitement chélateur lorsque la ferritine dépasse 1 000 $\mu\text{g/L}$.

Hyperferritinémies non liées à une surcharge en fer

En l'absence de surcharge hépatique en fer, l'hyperferritinémie a trois causes principales, la cytolyse, l'inflammation, l'alcool.

Cytolyses

Les hépatocytes étant riches en ferritine, celle-ci est libérée en grande quantité dans le sérum en cas de cytolyse hépatique, quelle qu'en soit la cause. Le dosage des transaminases permet de reconnaître la cytolyse aussi bien au cours d'une hépatite aiguë que d'une poussée d'hépatite chronique.

La ferritine est présente dans le cœur, les reins, les muscles et toute myo-lyse cardiaque ou musculaire l'augmente.

Inflammation

Au cours de l'inflammation, une hyperferritinémie modérée (< 500 $\mu\text{g/L}$) est habituelle, associée à une hyposidérémie avec CST normal ou abaissé et élévation des autres protéines de l'inflammation.

Alcoolisme

L'alcool induit une augmentation de la synthèse de la ferritine sérique. En cas d'alcoolisme chronique, la ferritine peut dépasser 1 000 $\mu\text{g/L}$ en l'absence de cytolyse ou de surcharge en fer. Elle s'associe dans la moitié des cas à une hypersidérémie.

Elle diminue lentement (plusieurs semaines) avec le sevrage.

En dehors de ces causes principales, on peut retenir trois causes rares.

Maladie de Still

L'élévation de la ferritine est très importante au cours des poussées de la maladie de Still ($> 10\,000\ \mu\text{g/L}$) et le pourcentage de ferritine glycosylée (normalement 80 %) est fortement diminué (20 %). L'hyperferritinémie a été proposée comme critère pronostique.

Syndrome hyperferritinémie-cataracte héréditaire

Cette maladie, transmise sur le mode autosomique dominant, associe une cataracte nucléaire congénitale et une hyperferritinémie. Elle est due à une mutation du gène de la sous-unité L. Le diagnostic est évoqué devant toute cataracte familiale précoce. Il n'y a pas de surcharge en fer.

Maladie de Gaucher

Au cours de la maladie de Gaucher, il est fréquent de noter des ferritinémies supérieures à $1\,000\ \mu\text{g/L}$, sans hypersidérémie mais avec augmentation de la saturation de la transferrine. Pour cette thésaurismose macrophagique responsable d'une hépatosplénomégalie : voir Fiche « Enzyme de conversion ».

Hypoferritinémies

Devant une anémie hypochrome, le dosage de la ferritine permet de distinguer les anémies hypochromes par carence martiale (ferritine basse) des anémies inflammatoires (ferritine $> 800\ \mu\text{g/L}$).

Le dosage de la ferritine permet de régler le traitement d'une anémie hypochrome par carence martiale qui doit être poursuivi jusqu'à la normalisation de la ferritine.

Pour identifier une carence en fer, les marqueurs à doser sont (HAS, 2011) :

- en priorité : la ferritine sérique ; une ferritine abaissée affirme le diagnostic d'une carence en fer et il est inutile de doser d'autres marqueurs du fer dans ce cas ;
- en situation d'inflammation, d'insuffisance rénale chronique ou quand le résultat de la ferritine sérique n'est pas contributif (valeur normale ou élevée alors que la suspicion de carence en fer est forte) : le fer sérique associé à la transferrine.

Fibrinogène

Le fibrinogène (ou facteur I de la coagulation) est une glycoprotéine synthétisée par le foie. Sous l'action de la thrombine, le fibrinogène soluble se transforme en fibrine insoluble qui constitue la trame du caillot. Le fibrinogène s'élève dans toutes les inflammations. Il est consommé en cas de fibrinolyse réactionnelle.

Objectifs du dosage

- Rappporter un purpura extensif, des ecchymoses en carte de géographie, des saignements aux points de ponction, une ischémie viscérale, une oligo-anurie, à une coagulation intravasculaire disséminée.

Précautions de prélèvement

Prélèvement sur citrate comme pour tout dosage d'un facteur de l'hémostase (voir Fiche « Taux de prothrombine »).

Valeurs usuelles

► 2 à 4 g/L.

Clinique

Hyperfibrinémies (fibrinogène > 5 g/L)

L'augmentation du fibrinogène au-delà de 5 g/L (pouvant atteindre 10-12 g/L) s'observe dans toutes les inflammations, rhumatismes inflammatoires, angéites, maladies auto-immunes, cancers. Elle est la cause principale de l'augmentation de la vitesse de sédimentation (VS), examen généralement préféré au dosage du fibrinogène pour mettre en évidence une inflammation.

Hypofibrinémies (fibrinogène < 1,5 g/L)

La baisse du fibrinogène au-dessous de 1,50 g/L témoigne :

- d'une insuffisance hépatocellulaire ;
- d'une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) ;
- d'une fibrinogénolyse.

Insuffisance hépatocellulaire

L'insuffisance hépatocellulaire complique les hépatites virales toxiques ou médicamenteuses et les cirrhoses.

Elle se traduit par :

- des angiomes stellaires, un érythème palmaire ponctué, un hippocratisme digital, des ongles blancs, un subictère à bilirubine conjuguée, une gynécomastie chez l'homme, une aménorrhée chez la femme ;
- une baisse de la concentration de l'albumine plasmatique et un allongement du temps de Quick qui a une valeur pronostique.

L'hypofibrinémie est rarement recherchée.

Coagulation intravasculaire disséminée (CIVD)

La coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) est due une activation subite de l'hémostase par une libération massive de facteur tissulaire (FT) au contact du facteur VIIa au cours d'infections ou de maladies malignes ou lors de lésions cellulaires étendues. Elle s'observe :

- en obstétrique, après hématome rétroplacentaire, embolie amniotique, mort fœtale *in utero* ;
- en chirurgie, après les interventions chirurgicales importantes, les brûlures étendues, les polytraumatismes ;
- en médecine, au cours des septicémies, des méningococcies, des leucémies aiguës, particulièrement promyélocytaire (LAM3), des cancers de la prostate, du sein, de l'ovaire.

Elle se traduit par un purpura extensif, des ecchymoses déclives « en carte de géographie », des hémorragies aux points de ponction ou des cicatrices chirurgicales, des gangrènes distales ischémiques, des ischémies ou des hémorragies viscérales.

Le diagnostic est porté sur :

- La consommation excessive de plaquettes et de facteurs de la coagulation :
 - thrombocytopénie inférieure à 100 000/ μ l ;
 - allongement du temps de Quick (déficit en facteur V toujours très marqué et diminution plus modérée du facteur II), abaissement du fibrinogène, inférieur à 1 g/L (indosable parfois) ;
- et sur la libération de produits de dégradation de la fibrine :
 - élévation des D-dimères (dimères de fibrine) au-delà de 500 μ g/L (*voir* Fiche « D-dimères ») ;
 - formation de complexes solubles (monomères de fibrine) (*voir* Fiche « Complexes solubles »).

Plusieurs critères ont été proposés pour affirmer le diagnostic de CIVD, qui diffèrent selon qu'est retenu ou non le concept de CIVD latente/patente. On trouvera ci-dessous les scores proposés par l'ISTH et ceux de la Société française de réanimation (2002).

Critères de CIVD proposés par *The International Society for Thrombosis and Haemostasis* (ISTH)

- Déterminer si le patient souffre d'une affection susceptible d'être associée à une CIVD :
 - si oui demander : numération des plaquettes, temps de Quick, fibrinogène, monomères de fibrine ou D-dimères.
- Déterminer le score de chaque paramètre :
 - plaquettes : > 100 G/L : 0 ; < 100 G/L : 1 ; < 50 G/L : 2.
 - augmentation des marqueurs relatifs à la fibrine (exemple : D-dimères) : pas d'augmentation : 0 ; augmentation modérée : 2 ; augmentation importante : 3.
 - allongement du temps de Quick : < 3 sec. = 0 ; > 3 sec. < 6 sec. = 1 ; > 6 sec. = 2.
 - concentration du fibrinogène : > 1,0 g/L = 0 ; < 1,0 g/L = 1.
- Additionner :
 - si score ≥ 5 : compatible avec une CIVD patente ; répéter les analyses quotidiennement ;
 - si score < 5 : suggère une CIVD latente ; répéter les analyses les un ou deux jours suivants.

Critères de la conférence de consensus de la Société française de réanimation

- Augmentation des D-dimères > 500 $\mu\text{g/L}$ associé à un critère majeur ou deux mineurs.
- Critères majeurs :
 - thrombopénie < 50 000/ μL ;
 - TP < 50 % ;
 - fibrinogène = 0.
- Critères mineurs :
 - thrombopénie entre 50 000 et 100 000/ μL ;
 - TP entre 50 et 65 % ;
 - fibrinogène < 1 g/L.

Fibrinogénolyse

La fibrinolyse aiguë primitive est une situation très rare, s'observant au décours de certaines interventions sur la prostate, l'utérus, la veine porte (anastomoses porto-caves), dans certains cancers, et se traduisant par des hémorragies diffuses.

Elle est due à la libération massive de t-PA qui aboutit à un excès de plasmine circulante, laquelle dégrade le fibrinogène *avant* qu'il soit transformé en fibrine.

La fibrinopénie est très marquée, mais à la différence de la CIVD, les plaquettes sont normales. Il n'y a pas de complexes solubles et la concentration de D-dimères est normale puisque la dégradation du fibrinogène a lieu avant la formation de fibrine. Le temps de lyse des euglobulines est très raccourci (*voir* Fiche « Temps de lyse des euglobulines »).

Afibrinogénémie

L'afibrinogénémie est une maladie congénitale exceptionnelle, de transmission autosomique récessive. Le diagnostic est évoqué dès la naissance devant un saignement du cordon, des hématomes sous-cutanés. Le fibrinogène est $< 0,2$ g/L. Le risque majeur est celui d'hémorragies intracrâniennes.

Fibrotest

Toutes les affections chroniques du foie exposent au développement d'une fibrose hépatique qui prélude elle-même à la cirrhose.

Le degré de fibrose est ordinairement apprécié en se fondant sur la classification anatomopathologique Métavir qui va de F0 (absence de fibrose) à F4 (cirrhose) ; parallèlement, l'activité inflammatoire et nécrotique de l'hépatite (donc son évolutivité) est estimée de A0 (pas d'activité) à A3 (activité sévère).

Score Métavir

- Activité (grade) :
 - A0 : sans activité ;
 - A1 : activité minimale ;
 - A2 : activité modérée ;
 - A3 : activité sévère.
- Fibrose (stade) :
 - F0 : sans fibrose ;
 - F1 : fibrose portale sans septum ;
 - F2 : fibrose portale et rares septums ;
 - F3 : fibrose septale sans cirrhose ;
 - F4 : cirrhose.

Des tests non invasifs destinés à évaluer la fibrose hépatique se sont développés récemment. Ils sont des alternatives non invasives à la ponction-biopsie du foie, qui peut avoir des effets secondaires et qui peut conduire à des erreurs d'interprétation en raison du caractère hasardeux du prélèvement.

Fibrotest et Actitest

Le Fibrotest explore la fibrose hépatique. Il est établi d'après les valeurs de cinq marqueurs sériques indirects de fibrose : la bilirubine totale, les γ -GT, et trois protéines l' α_2 -macroglobuline, l'haptoglobine et l'apolipoprotéine A1 — au cours de la fibrose la concentration d' α_2 -macroglobuline augmente, tandis que la synthèse de l'haptoglobine et de l'apolipoprotéine diminue.

À partir de la valeur de ces marqueurs, un algorithme tenant compte de l'âge et du sexe du patient permet d'établir un score corrélé avec le degré de fibrose qu'évaluerait une ponction-biopsie.

L'Actitest évalue l'activité nécrotico-inflammatoire. Il intègre les mêmes paramètres et la valeur de l'ALAT.

Précautions de prélèvement

Prélèvement veineux, à jeun. Hyperlipidémie et hémolyse interfèrent avec les dosages.

Valeurs usuelles

Fibrotest

Le score varie de 0 à 1.

- ▶ Un score < 0,1 élimine une fibrose, un score > 0,6 confirme la fibrose avec une probabilité de > 90 %.
- ▶ Un score de 0,28 à 0,31 correspond à un stade F1 de la classification Métavir.
- ▶ Un score de 0,48 à 0,59 correspond à un stade F2.
- ▶ Un score de 0,59 à 0,72 à un stade F3.
- ▶ Un score > 0,75 à un stade F4.

Actitest

Le score va de 0 à 1.

- ▶ Un score de 0,30 à 0,36 correspond à un stade A1 de la classification Métavir.
- ▶ Un score de 0,53 à 0,60 à un stade A2.
- ▶ Un score de 0,64 à 1 à un stade A3.

Clinique

Ces tests ont un bon taux de corrélation avec la biopsie dans les extrêmes (fibrose 0 et 4) et un moindre taux de corrélation dans les zones de fibrose moyenne (2 et 3).

Des faux positifs sont rencontrés en cas d'hémolyse par diminution de l'haptoglobine ou de cholestase ou de syndrome de Gilbert par augmentation de la bilirubine.

L'inflammation est une cause de faux négatifs par augmentation de l'haptoglobine.

Actitest et Fibrotest ne sont pas validés en cas d'insuffisance rénale.

D'autres tests biochimiques évaluant la fibrose de façon non invasive sont également disponibles (*voir* Fiche « Acide hyaluronique ») :

- ELF score ;
- Hépascore ;
- fibromètre.

Le Fibroscan® évalue le score de fibrose en corrélation avec l'élasticité du foie mesurée en kilopascal (kPa) au moyen d'une sonde à ultrasons. L'élasticité d'un foie normal est de 3 à 4 kPa. La présence d'une cirrhose élève cette mesure entre 12 et 14 kPa, pouvant aller jusqu'à 75 kPa.

Filarioses

Les filarioses sont encore très répandues en Afrique tropicale, en Asie, en Amérique latine. Elles provoquent des lymphangites et des éléphantiasis (Bancroft), un œdème de Calabar (loase), une cécité des rivières (onchocercose).

Leur diagnostic repose sur la clinique et sur la recherche des embryons que sont les microfilaires dans le sang, la nuit (Bancroft), le jour (loase), ou dans le derme (onchocercose).

Filarioses lymphatiques

Les filarioses lymphatiques, dont la plus fréquente est due à la filaire de Bancroft (*Wuchereria bancrofti*), sont transmises par les moustiques dans la zone intertropicale. Les larves deviennent adultes dans les vaisseaux lymphatiques qu'elles gagnent. Les microfilaires émises par les femelles fécondées circulent en permanence dans la lymphe et séjournent dans le sang selon une périodicité nocturne.

Elles se traduisent par des lymphangites aiguës à répétition, centrifuges (du ganglion vers la périphérie), et par une éosinophilie importante maximale à la période d'invasion. Ultérieurement, les vers adultes, qui peuvent survivre une quinzaine d'années, obstruent les canaux lymphatiques provoquant des éléphantiasis des membres inférieurs ou des organes génitaux.

Le diagnostic biologique repose sur la mise en évidence de microfilaires dans le sang prélevé entre 22 h et 2 h du matin. La recherche se fait sur frottis après coloration au May-Grünwald-Giemsa et après concentration, ou par PCR en cas de recherche négative.

Filarioses cutanées

Loase

La filariose à *Loa loa* s'observe au pourtour du golfe de Guinée. Elle est due à une filaire transmise par un taon et séjournant dans la peau. Elle se traduit par un prurit généralisé pénible, un œdème de Calabar (petit placard œdémateux) prurigineux fugace du dos des mains, une conjonctivite lorsqu'une filaire passe sous la conjonctive.

Les microfilaires qui ont une périodicité diurne sont recherchées dans le sang entre 11 h et 13 h sur frottis. Il est parfois possible d'extraire à la pince une filaire visible sous la peau.

Onchocercose

L'onchocercose, due à *Onchocercus volvulus*, une filaire libérant des microfilaires à tropisme oculaire, est transmise en Afrique occidentale et

centrale par des mouchérons noirs, les simulies. Après une incubation de 4 à 12 mois, la larve adulte rejoint la peau, provoquant un prurit intense (gale filarienne) et formant des nodules onchocerquiens indolores au niveau des ceintures, des espaces intercostaux (affleurements osseux). Le risque majeur est la cécité (cécité des rivières), qui est due à l'accumulation des microfilaires dans les yeux et survient après une évolution de 10 ou 15 ans.

Les microfilaires sont recherchées, en milieu spécialisé, dans le suc d'un prélèvement cutané exsangue après scarification de la région deltoïdienne ou des crêtes iliaques, les vers adultes par ponction d'un nodule onchocerquien.

Dracunculose

Due à *Dracunculus medinensis*, ou filaire de Médine, cette filariose s'observe en Inde, en Afrique occidentale, en Amérique centrale. Elle se traduit par une phlyctène cutanée puis par une ulcération de la filaire femelle (à la cheville en général) souvent surinfectée. Il n'y a pas de microfilaires sanguicoles.

Le diagnostic est clinico-radiologique. Un sérodiagnostic spécifique en ELISA a été récemment développé.

Folates

Les folates sont des vitamines hydrosolubles indispensables à l'hématopoïèse. Apportés par l'alimentation : légumes verts frais essentiellement (il n'y en a pas dans les conserves et les produits congelés), les folates sont absorbés dans le grêle proximal puis stockés dans divers tissus avant d'être libérés dans le sang en fonction des besoins. Les réserves principalement hépatiques sont faibles (3 mois). Les folates interviennent dans le métabolisme des acides aminés et, en association avec la vitamine B12, dans la synthèse de l'ADN.

Objectifs du dosage

- Rechercher la cause d'une anémie macrocytaire arégénérative.
- Détecter une carence en folates chez une femme enceinte ou un alcoolique.

Précautions de prélèvement

Les globules rouges contenant trente fois plus de folates que le plasma, éviter toute hémolyse qui fausserait le dosage des folates sériques.

Valeurs usuelles

Folates

- ▶ Sériques : 5 à 15 $\mu\text{g/L}$ (12 à 34 nmol/L).
- ▶ Érythrocytaires : > 200 $\mu\text{g/L}$ (450 nmol/L).

Facteur de conversion :

- $\mu\text{g/L} \times 2,27 = \text{nmol/L}$.
- $\text{nmol/L} \times 0,441 = \mu\text{g/L}$.

Vitamine B12

(Toujours dosée en même temps.)

- ▶ 150 à 500 pmol/L (200 à 575 ng/L).

Facteur de conversion :

- $\text{ng/L} \times 0,74 = \text{pmol/L}$.
- $\text{pmol/L} \times 1,35 = \text{ng/L}$.

Clinique

Anémies macrocytaires

Une carence en folates peut être due à :

- un manque d'apports, fréquent chez les sujets âgés, les alcooliques ;

- une malabsorption (maladie coeliaque, maladie de Crohn, résections gréliqués, etc.) ;
- une surconsommation (grossesses répétées, cancers).

En pratique, la carence spontanée en folates est surtout fréquente au cours de l'alcoolisme chronique et après des grossesses rapprochées.

Elle provoque les mêmes troubles qu'une carence en vitamine B12 : une anémie normochrome, macrocytaire, arégénérative mégalo-blastique ; une leuconéutropénie avec granulocytes de grande taille, hypersegmentés ; une thrombopénie.

Grossesse

La déficience en folates au moment de la conception augmente le risque de malformation congénitale du tube neural. Une supplémentation en acide folique est impérative chez les femmes ayant des antécédents de grossesses rapprochées ou ayant abouti à une malformation et chez celles qui suivent un traitement provoquant des déficits en folates.

Médicaments antifoliques

Les traitements des leucémies et des tumeurs solides par le méthotrexate à fortes doses, des pneumocystoses par le cotrimoxazole, des toxoplasmoses par l'association pyriméthamine-adiazine, des comitialités par les hydantoïnes provoquent des déficits en folates. Aussi de l'acide folinique est-il associé systématiquement au traitement dans toutes ces situations.

Le rein artificiel dialyse les folates de sorte que tous les malades hémodialysés sont carencés.

Folliculostimuline (FSH) et hormone lutéinisante (LH) chez la femme

La FSH (*Follicle Stimulating Hormone*), ou follitropine, et la LH (*Luteinizing Hormone*), ou lutropine, sont deux hormones hypophysaires qui agissent conjointement pour provoquer la stimulation des gonades (gonadotrophines). La FSH, la LH sont formées de deux sous-unités α et β . La sous-unité α est la même pour la FSH, la LH, la gonadotrophine chorionique et la TSH, et dépend du même gène. La sous-unité β est différente pour chaque hormone.

Chez la femme, la FSH assure la maturation folliculaire (comme son nom l'indique) et provoque la sécrétion d'estradiol par les cellules de la granulosa.

La LH déclenche l'ovulation au moment de son pic sécrétoire et maintient la sécrétion d'estradiol et de progestérone par le corps jaune durant la phase lutéale.

La sécrétion de FSH et de LH, très faible durant l'enfance, augmente à la puberté et varie ensuite au cours du cycle menstruel.

Objectifs du dosage

Diagnostic :

- d'une aménorrhée ;
- d'une stérilité ;
- d'un retard pubertaire.

Précautions de prélèvement

Prélèvement sur tube sec de préférence.

En raison de la pulsativité de la sécrétion de LH, il est souhaitable d'effectuer trois prélèvements à un quart d'heure d'intervalle et de « pooler » les résultats. La variation pulsatile de la FSH est moins importante.

Il est préférable d'effectuer le prélèvement en début de la phase folliculaire entre le 3^e et le 5^e jour du cycle.

Arrêter tout traitement hormonal une semaine auparavant.

Valeurs usuelles

Les valeurs sont exprimées en unités biologiques. Elles sont variables selon la technique utilisée. À titre indicatif.

Phase folliculaire

- ▶ FSH : 2 à 10 UI/L (certains expriment en mUI/mL).
- ▶ LH : 0,5 à 5 UI/L.

Ovulation

- ▶ FSH $\times 2$: 5 à 20 UI/L.
- ▶ LH $\times 6$: 10 à 30 UI/L.

Ménopause

(Perte du rétrocontrôle négatif exercé par les œstrogènes.)

- ▶ FSH : > 20 UI/L.
- ▶ LH : > 10 UI/L.

Clinique

Le dosage de FSH plasmatique permet de différencier les insuffisances ovariennes d'origine basse (ou primitives) des insuffisances hypophysaires. C'est l'examen clé du diagnostic des aménorrhées.

FSH et LH basses : déficit gonadotrope

Des concentrations basses de FSH et LH traduisent une insuffisance hypothalamique ou hypophysaire.

Atteintes hypothalamiques fonctionnelles

Fréquentes sont les atteintes hypothalamiques fonctionnelles. Elles se traduisent par des aménorrhées « psychogènes » survenant souvent après un traumatisme affectif. Certaines s'intègrent dans le cadre des troubles du comportement alimentaire (TCA) dont la forme la plus achevée est l'anorexie mentale. La pratique intensive du sport peut également en être la cause. S'en rapprochent les aménorrhées après prise de pilule ou corticothérapie prolongée.

Les concentrations de gonadotrophines et d'estradiol sont faibles. Le test aux progestatifs, qui permet d'évaluer le degré de persistance de l'activité ovarienne, est généralement négatif. Le test au clomifène mesure la profondeur de l'atteinte hypothalamique.

Atteintes hypophysaires organiques

Les déficits gonadotropes hypophysaires organiques sont plus rares que les atteintes hypothalamiques fonctionnelles.

Syndrome de Sheehan

Le syndrome de Sheehan réalise, dans sa forme complète, une insuffisance hypophysaire globale par nécrose ischémique du lobe antérieur secondaire à un accouchement hémorragique. Il se traduit par une absence de montée laiteuse et de retour de couches. Des formes frustes sont plus souvent rencontrées, qui se résument à une aménorrhée secondaire.

L'ACTH est basse, associée à un cortisol plasmatique effondré, la TSH est basse, la prolactine effondrée.

L'hypophysite auto-immune réalise un tableau voisin (rechercher éventuellement des autoanticorps anti-hypophyse).

Tumeurs de l'hypophyse et/ou de l'hypothalamus

Les tumeurs de l'hypophyse et/ou de l'hypothalamus (10 % de l'ensemble des tumeurs intracrâniennes) entraînent une insuffisance hypophysaire par compression ou destruction des cellules hypophysaires et doivent être recherchées par IRM devant tout déficit gonadotrope. Les tumeurs en cause sont des adénomes hypophysaires, des craniopharyngiomes (tumeur embryonnaire), parfois des infundibulo-hypophysites ou des sarcoïdoses.

Hyperprolactinémies

Les hyperprolactinémies inhibent la sécrétion de gonatrophines, provoquant une aménorrhée secondaire. Le diagnostic d'adénome à prolactine — à rechercher systématiquement car il peut menacer la vision ou grossir brusquement à l'occasion d'une grossesse — est porté sur l'élévation de la prolactine dans le sang au-dessus de 150 ng/mL (*voir* Fiche « Prolactine ») et éventuellement sur l'absence de réponse à la stimulation par la TRH.

Les hyperprolactinémies non tumorales entraînent une aménorrhée-galactorrhée isolée. La prolactine est modérément élevée < 100 ng/mL. La selle turcique est normale. Elles sont souvent iatrogènes.

Hypogonadismes hypogonadotrophiques congénitaux

Exceptionnels, ils se révèlent par un retard pubertaire. Leur diagnostic implique une IRM hypophysaire normale.

Une anosmie ou une hyposmie congénitale évoque un syndrome de Kallmann que confirment l'atrophie des bulbes olfactifs en IRM et la mutation d'un des gènes *KAL2* en analyse moléculaire.

FSH élevée et LH élevée ou normale : insuffisance ovarienne primaire « hypergonadotrope »

Des gonadotrophines élevées (avec FSH élevée, LH élevée ou normale) indiquent une insuffisance ovarienne d'origine basse. L'estradiol est effondré.

Insuffisance ovarienne constitutionnelle

Bien rarement, l'insuffisance ovarienne primaire est génétique : dysgénésie gonadique liée à l'X dont la plus connue est le syndrome de Turner associant une aménorrhée primaire, une absence de caractères sexuels secondaires, un caryotype XO ou non liée à l'X, comme dans l'ataxie-télangiectasie ou la galactosémie congénitale.

Insuffisance ovarienne prématurée

L'insuffisance ovarienne prématurée, ou IOP (*Premature Ovarian Failure*, POF), est définie par une aménorrhée de plus de 4 mois survenant avant

l'âge de 40 ans et une FSH > 40 UI/L lors de deux prélèvements à 4 semaines d'intervalle. L'aménorrhée s'accompagne d'une hypo-œstrogénie clinique (bouffées de chaleur, insomnie, asthénie, dyspareunie) d'intensité variable. Le test aux progestatifs est négatif.

Elle est parfois auto-immune, survenant au cours d'une maladie de Basedow, d'Addison ou d'un APS (*Autoimmune Polyendocrinopathy Syndrome*). Elle peut être due à une castration chirurgicale, à une chimiothérapie (agents alkylants) ou une radiothérapie.

Dans plus de 80 % des cas, elle reste idiopathique avec souvent un caractère familial. Elle expose à une infertilité difficile à traiter.

FSH normale et LH élevée : polykystose ovarienne

Une concentration de FSH normale avec LH élevée (rapport LH/FSH > 2) évoque une maladie des ovaires polykystiques (Stein-Leventhal), au cours de laquelle l'ovulation est rare et la LH de base élevée sans pic ovulatoire. La maladie se révèle par une spanioménorrhée. L'anovulation est cause de stérilité. L'échographie montre deux gros ovaires microkystiques.

Les androgènes plasmatiques sont augmentés, la $\Delta 4$ -androstènedione plasmatique multipliée par 2 ou 3 avec élévation parallèle de la testostérone. La concentration plasmatique d'E2 est normale en phase folliculaire, mais ne varie pas au cours du cycle.

L'injection de GnRH (LH-RH) fait exploser les valeurs de LH, tandis que la FSH répond peu, restant normale ou basse.

Les adénomes gonadotropes, développés aux dépens des cellules synthétisant la LH, la FSH et la sous-unité alpha, sont généralement « non sécrétants » — ils étaient d'ailleurs qualifiés jadis d'adénomes chromophobes. Ils se traduisent par un syndrome tumoral et leur diagnostic repose sur l'imagerie. Les concentrations de gonadotrophines sont rarement élevées. Il n'y a pas d'hypergonadotrophismes « hauts ».

Folliculostimuline (FSH) et hormone lutéinisante (LH) chez l'homme

Ces deux gonadotrophines, la FSH (*Follicle Stimulating Hormone*), ou follitropine, la LH (*Luteinizing Hormone*), ou lutropine, stimulent les sécrétions testiculaires. La FSH contrôle la spermatogenèse en agissant sur les tubes séminifères avec peu d'effets sur l'hormonogenèse. La LH stimule la synthèse et la sécrétion de testostérone par les cellules de Leydig du testicule.

Objectifs du dosage

Diagnostic :

- d'un retard pubertaire ;
- d'un impubérisme.

Valeurs usuelles

À titre indicatif, chez l'homme adulte.

- ▶ FSH : de 2 à 10 UI/L.
- ▶ LH : de 1 à 10 UI/L.

Clinique

FSH diminuée : hypogonadismes hypogonadotrophiques

L'abaissement des gonadotrophines traduit le caractère hypogonadotrophique d'un hypogonadisme. Celui-ci se révèle à l'adolescence par un retard pubertaire, c'est-à-dire une absence d'augmentation du volume testiculaire et de pilosité axillo-pubienne à l'âge de 14 ans. Le diagnostic repose sur une concentration de testostérone abaissée, $< 1 \mu\text{g/L}$, et des concentrations de FSH et de LH basses ou normales en dépit de la baisse de la testostérone.

- Il peut s'agir d'un syndrome de Kallmann-de Morsier où l'hypogonadisme s'associe à une anosmie avec atrophie des bulbes olfactifs détectable en IRM. Les formes liées à l'X (exclusivement masculines) sont dues à une mutation du gène *KAL1*. Les formes à transmission autosomique dominantes à des anomalies de *KAL2* ou de gènes codant la GnRH ou son récepteur. Il peut s'agir encore d'un hypogonadisme lié à une obésité avec mutation du gène de la leptine. Souvent l'hypogonadisme hypogonadotrophique reste idiopathique (HHI).

- Il peut s'agir d'une lésion hypophysaire : tumeur, hypophysite lymphocytaire, hémochromatose juvénile...

FSH élevée : hypogonadismes primaires

En revanche, lorsqu'un hypogonadisme s'accompagne d'une élévation des gonadotrophines (qui souvent porte davantage sur la FSH que sur la LH), on est en présence d'un hypogonadisme primaire (d'une insuffisance testiculaire basse).

Certains hypogonadismes sont congénitaux : anorchidie, syndrome de Klinefelter (petits testicules, gynécomastie, grande taille, caryotype XXY), maladie de Steinert (dystrophie myotonique de type 1), qui se révèle vers la trentaine et s'accompagne d'un hypogonadisme hypergonadotrope avec oligospermie.

D'autres sont acquis, traumatiques (orchidotomie bilatérale post-traumatique), secondaires à des torsions du testicule ou à une orchite bilatérale ayant évolué vers l'atrophie testiculaire. Dans ces cas, le diagnostic est cliniquement évident.

Infertilité

La FSH concourt au pronostic des oligozoospermies qui sont d'autant plus graves que la FSH est basse.

Formule leucocytaire, Formule sanguine *voir* Numération-formule sanguine

Freinage à la dexaméthasone

Le diagnostic de syndrome de Cushing, évoqué devant une obésité de la moitié supérieure du corps, un aspect bouffi et rouge du visage, des vergetures, un hirsutisme, repose sur une cortisolémie élevée sans variations nyctémérales et non freinable.

Pour mettre en évidence ce dernier caractère, il est fait appel à un freinateur de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien non « reconnu » par les dosages du cortisol : la dexaméthasone (Dectancyl®).

Freinage minute

Le freinage minute consiste à donner 1 mg de Dectancyl® à minuit et à doser le cortisol plasmatique et/ou salivaire à 8 h le lendemain matin. En principe, la cortisolémie doit être inférieure à 50 ng/mL (135 nmol/L) mais un seuil plus bas rend le test plus sensible et certains auteurs préfèrent retenir 36 ng/mL (100 nmol/L), voire 18 ng/mL (50 nmol/L).

L'absence de freinage renforce l'hypothèse d'un hypercorticisme métabolique et invite à poursuivre les explorations.

Freinage faible

Le freinage faible consiste à administrer pendant 2 jours 2 mg de Dectancyl® répartis dans la journée et à mesurer le cortisol libre urinaire et le cortisol plasmatique et/ou salivaire en fin de test. Le FLU doit être < 20 µg/24 h, la cortisolémie < 50 µg/L.

L'absence de freinage affirme un syndrome de Cushing.

Freinage fort

Le syndrome de Cushing affirmé, il reste à en déterminer la cause (*voir* Fiche « ACTH ») :

- hypercortisolisme ACTH-indépendant dû à une tumeur corticosurrénalienne autonome ;
- hypercortisolisme ACTH-dépendant dû à une hypersécrétion d'ACTH, par l'hypophyse (maladie de Cushing) ou par une tumeur ectopique sécrétant de l'ACTH, bronchique le plus souvent.

Le freinage fort concourt à ce diagnostic étiologique. Il consiste à compléter le freinage standard par la prise de 8 mg de Dectancyl® pendant 2 jours supplémentaires. Les résultats sont jugés de la même façon que pour le freinage faible.

Le freinage fort contribue à différencier la maladie de Cushing où la sécrétion de cortisol reste freinable (test dit positif), des tumeurs surrenaliennes autonomes et des tumeurs ectopiques, sécrétrices d'ACTH toutes deux non freinables (test dit négatif).

Les progrès de l'imagerie diminuent beaucoup l'intérêt de ces tests compliqués.

Frottis utérin cervicovaginal (FCV)

Le frottis utérin se donne pour objet de reconnaître des dysplasies précancéreuses du col utérin par le recueil et l'étude des cellules exfoliées à leur surface.

Objectifs de l'examen

- Prévenir le cancer du col utérin.

Précautions de prélèvement

Une abstinence sexuelle durant les 48 heures précédant le prélèvement est recommandée.

Les prélèvements portent à la fois sur l'épithélium malpighien *exocervical* et l'épithélium glandulaire *endocervical* car c'est à la jonction de ces deux épithéliums que naissent les cancers. On utilise une spatule d'Ayre pour l'exocol, une brosse (*Cyto-Brush*) pour l'endocol (ou une brosse *Cervix Brush* pour les deux).

Les étalements réalisés en couche uniforme, sans aller-retour, sont immédiatement fixés par pulvérisation d'un aérosol fixateur. Les lames doivent porter sur le côté dépoli le nom de la patiente et le site du prélèvement (« C » pour exocol « E » pour endocol).

Une technique en milieu liquide plus simple, plus sûre est de plus en plus adoptée. Elle consiste à immerger le prélèvement dans un milieu de conservation liquide de façon à obtenir une suspension de cellules, à partir de laquelle sera réalisée, au laboratoire, une préparation cellulaire monocouche sur lamelle. Ces lames sont de meilleure qualité, lues plus rapidement et permettent la détection de l'ADN du virus oncogène HPV.

Résultats

Les anomalies sont classées selon la terminologie consensuelle du système de Bethesda actualisé en 2001 (Anaes).

Dans le « système de Bethesda », la qualité du prélèvement est d'abord appréciée, distinguant les frottis susceptibles d'être interprétés et les frottis inexploitable. Les frottis sont classés en :

- frottis normaux, ainsi décrits : « absence de lésion malpighienne intra-épithéliale ou de signe de malignité » (*Negative for Intraepithelial Lesion or Malignancy*, NIL/M) ;
- et en frottis anormaux, ainsi décrits : « présence d'anomalies des cellules malpighiennes (*Atypical Squamous Cells*, ASC) » ou « présence d'anomalies des cellules glandulaires (*Atypical Glandulars Cells*, AGC) ».

Classement des anomalies cytologiques.

Anomalies des cellules malpighiennes	Anomalies des cellules glandulaires
Atypies cellulaires malpighiennes de signification indéterminée (ASCUS)	Atypies des cellules glandulaires de signification indéterminée (ACGUS)
Lésions malpighiennes intra-épithéliales de bas grade ou dysplasies légères CIN1	Atypies des cellules glandulaires en faveur d'une néoplasie
Atypies malpighiennes intra-épithéliales de haut grade ou dysplasies moyennes (CIN2) ou sévères (CIN3)	Adénocarcinome endocervical <i>in situ</i> ;
Carcinome épidermoïde	Adénocarcinome invasif

Les cellules malpighiennes de l'exocol sont le siège des carcinomes épidermoïdes, les plus fréquents, les cellules glandulaires de l'endocol sont le siège des adénocarcinomes du col utérin.

Fréquence des examens

Il n'existe pas de consensus sur la fréquence souhaitable des frottis. L'Anaes suggère de proposer un frottis à toutes les femmes âgées de 20 à 65 ans ayant ou ayant eu une activité sexuelle, puis de le renouveler tous les 3 ans après deux premiers frottis normaux réalisés à 1 an d'intervalle (2002).

Détection des papillomavirus

Les papillomavirus, qui sont la cause des banales verrues, infectent aussi les cellules épithéliales de la muqueuse génitale. Oncogènes, ils sont impliqués dans la genèse de plus de 95 % des cancers du col utérin.

L'infection à HPV est très fréquente chez la femme jeune (25 % des femmes de 20 ans), généralement latente, disparaissant en général après 30-35 ans.

Il est possible de rechercher l'ADN des virus HPV par hybridation moléculaire (capture d'hybrides) ou PCR sur les cellules recueillies en phase liquide et de les génotyper. Les HPV 16 et 18 sont responsables des lésions de haut grade. Recherche et typage des HPV sont utiles lorsque les frottis sont ambigus (classés ASCUS).

Gammaglobulines

voir Électrophorèse des protéines sériques

Gamma-glutamyltranspeptidase (γ-GT)

Cette enzyme est présente dans de nombreux tissus à l'exception des muscles, mais l'enzyme circulant dans le plasma est principalement d'origine hépatobiliaire. Son augmentation est un bon signe de lésion de l'épithélium biliaire.

Valeurs usuelles

Avec la méthode recommandée par la Société française de biologie clinique à 37 °C.

▶ < 30 U/L.

Objectifs du dosage

- Confirmer le diagnostic de cholestase.
- Rechercher un alcoolisme.
- Rechercher une induction enzymatique médicamenteuse.

Clinique

Cholestases

L'élévation de la γ-GT est un bon indice de cholestase. Une cholestase se reconnaît à l'élévation concomitante des phosphatases alcalines (PAL) et éventuellement de la bilirubine conjuguée. Elle peut être confirmée par le dosage de la 5'-nucléotidase.

La concentration de γ-GT est très élevée (> 10 × N) dans les cholestases extra-hépatiques dues à des obstacles sur les grosses voies biliaires et qui ont pour causes principales la lithiase du cholédoque, le cancer du pancréas et de la voie biliaire principale. Leur diagnostic est affaire d'imagerie (échographie hépatique, tomодensitométrie et cholangiopancreatographie par résonance magnétique...).

Elle est moins élevée dans les cholestases intra-hépatiques :

- celles où sont atteintes les petites voies biliaires : hépatites médicamenteuses (Augmentin®, sulfamides, macrolides allopurinol, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, etc.), cirrhose biliaire primitive (CBP), évoquée chez une femme souffrant de prurit, cholangite sclérosante primitive suspectée chez un homme aux antécédents de maladie inflammatoire intestinale ;

- celles liées à une inhibition des transporteurs des acides biliaires et de la bilirubine par les cytokines inflammatoires : hépatites aiguës virales, auto-immunes, alcoolique, médicamenteuses, cirrhose.

Chez l'enfant, les cholestases intra-hépatiques sont dues à un syndrome d'Alagille (paucité des voies biliaires), une mucoviscidose, un déficit en α_1 -antitrypsine.

Pour les causes de cholestase : voir Fiche « Phosphatases alcalines ».

Inductions enzymatiques

Médicaments

Certains médicaments comme la rifampicine, les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (éfavirinz, nevirapine, rilpivirine), le bosentan, certains antiépileptiques (carbamazepine, phénytoïne, rufinamide) et à un moindre degré le méprobamate ou le modafinil sont des inducteurs enzymatiques. Il en résulte un risque de moindre efficacité (leur élimination étant accélérée) et parfois une toxicité accrue. L'induction enzymatique se reconnaît à l'augmentation de la synthèse de la γ -GT dont la concentration augmente dans le sang (entre $2 \times N$ et $5 \times N$).

Alcool

L'augmentation de la γ -GT (au-delà de $2 \times N$) par induction enzymatique est fréquente chez les consommateurs excessifs d'alcool, en l'absence de dommages hépatiques. Elle est utilisée comme marqueur d'alcoolisme chronique dépistant près de 70 % des buveurs excessifs (plus de 80 g d'alcool par jour).

Toutefois l'élévation de la γ -GT n'est pas toujours aisée à interpréter dans ce contexte car sa spécificité est faible. En cas de suspicion de consommation excessive d'alcool, on s'appuiera donc d'abord sur l'entretien clinique (aidé éventuellement de l'emploi de questionnaires spécifiques) et on recherchera d'autres anomalies biologiques évocatrices comme la macrocytose, l'élévation de la CDT (voir Fiche « Transferrine carboxydéficiente »), la prédominance des ASAT sur les ALAT en cas de cytolyse associée (voir Fiche « Transaminases »).

Le dosage de la γ -GT est utile pour suivre la qualité d'un sevrage : la γ -GT doit diminuer de 50 % en 3 semaines ce qui correspond à la demi-vie de l'enzyme. (ce délai peut être plus long en cas de fibrose hépatique).

Une élévation isolée de la γ -GT chez un sujet asymptomatique est un motif fréquent de consultation. Les trois principales causes à rechercher en priorité sont :

- la prise d'un médicament inducteur enzymatique ;
- un excès de poids avec stéatose hépatique (reconnue à l'échographie) ;
- un alcoolisme.

Mais il faut savoir que chez 10 % environ des sujets normaux, la γ -GT est élevée, à 2 ou 3 fois la normale, sans que l'on en sache la raison.

Gaz du sang artériel

La mesure des gaz du sang permet d'évaluer la capacité des poumons à fournir de l'oxygène aux tissus (oxygénation) et à extraire le gaz carbonique qu'ils ont produit (ventilation) ainsi que la capacité des reins à réabsorber ou à excréter des bicarbonates (pour couvrir les besoins de l'équilibre acido-basique).

Objectifs du dosage

- La mesure des gaz du sang est indispensable pour reconnaître et apprécier le degré d'une insuffisance respiratoire.

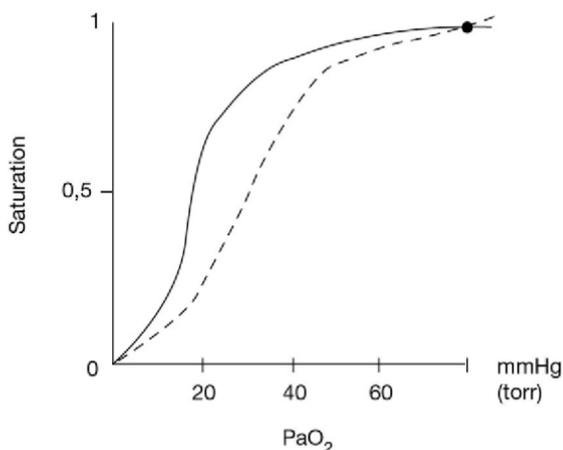
Définitions

La pression partielle d'un gaz dans le sang est la pression exercée par le gaz à l'état dissous, c'est-à-dire dans l'état où il franchit la barrière alvéolo-capillaire pour passer du poumon dans le sang (oxygène) ou du sang au poumon (gaz carbonique).

La PaO_2 est la pression partielle exercée par l'oxygène dissous dans le sang artériel.

La PaCO_2 est la pression partielle exercée par le gaz carbonique dissous dans le sang artériel.

La SaO_2 ou saturation en oxygène de l'hémoglobine est le pourcentage d' O_2 fixé sur l'hémoglobine qui transporte l'oxygène dans le sang. Elle dépend de la PaO_2 . Mais la relation entre PaO_2 et SaO_2 n'est pas linéaire (c'est une courbe sigmoïde dite courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine), de sorte qu'une baisse limitée de la saturation peut correspondre à une chute relativement importante de la PaO_2 . Cette courbe se déplace vers la droite quand le pH, la température, la PaO_2 augmentent (ligne pointillée).



Le pH (potentiel hydrogène) est une façon d'exprimer la concentration des ions H^+ dans une solution. Il baisse lorsque la concentration des ions H^+ augmente (acidose). Il augmente lorsque la concentration des ions H^+ diminue (alcalose). Le pH artériel sanguin est mesuré en même temps que les gaz du sang.

Les bicarbonates plasmatiques contribuent avec la $PaCO_2$ au maintien du pH dans les limites de la normale. pH, $PaCO_2$ et bicarbonates sont liés par l'équation de Henderson-Hasselbalch :

$$pH = 6,10 + \log \frac{[HCO_3^-]}{0,03 \times PaCO_2}.$$

- La PaO_2 reflète l'oxygénation du sang par les poumons.
- La $PaCO_2$ reflète la ventilation pulmonaire :
 - toute baisse de la ventilation augmente la $PaCO_2$;
 - toute augmentation de la ventilation baisse la $PaCO_2$.

Dosage des gaz du sang artériel : prélèvement

Le prélèvement se fait en anaérobiose stricte, sans garrot, dans une seringue jetable spéciale héparinée, et bouchée dont le piston remonte spontanément sous l'influence de la pression artérielle. Ponctionner obliquement à 45° , la pointe de l'aiguille face au courant artériel jusqu'à l'apparition de sang rouge dans la seringue. Un volume de 3 mL de sang est suffisant. Après la ponction, comprimer l'artère pendant 5 minutes avec une compresse imbibée d'antiseptique. Les éventuelles bulles d'air doivent être chassées immédiatement pour éviter toute altération de la pression partielle en oxygène.

Le sang est prélevé par ponction de l'artère radiale après test d'Allen, qui consiste à comprimer les deux artères radiale et cubitale afin de vider la main de son sang. Lorsque celle-ci est devenue blanche, l'artère cubitale est libérée. Si la main se recolor, la ponction est autorisée car cela montre qu'en cas de lésion de l'artère radiale au cours ou au décours du geste, l'artère cubitale prendrait le relais. La ponction peut aussi se faire dans l'artère fémorale ou humérale.

À la ponction artérielle souvent redoutée des patients, il est possible de préférer soit une ponction à l'aiguille ultrafine pour microméthode (100 μ L suffisent), soit un prélèvement de sang capillaire « artérialisé » à l'oreille après vasodilatation cutanée au moyen d'une pommade spéciale appliquée pendant 10 minutes.

Le dosage doit être fait dans les quinze minutes qui suivent le prélèvement.

Valeurs usuelles

Les pressions partielles sont exprimées en torrs (1 Torr = 1 mm Hg) ou en kPa (1 kPa = 7,5 Torr), la saturation artérielle en oxygène en pourcentage.

- ▶ PaO₂ : 80 à 100 mm Hg ou 10,6 à 13,3 kPa (SI).
- ▶ PaCO₂ : 35 à 45 mm Hg ou 4,7 à 5,9 kPa.
- ▶ SaO₂ : 0,95 à 0,98 (95 à 98 %).
- ▶ pH : 7,38 à 7,42.

Facteur de conversion :

- torr × 0,133 = kPa.
- kPa × 7,502 = torr.

Valeurs seuils

- ▶ La limite inférieure de la PaO₂ normale est de 85 mm Hg à 20 ans de 75 mm Hg après 80 ans (la PaO₂ baisse avec l'âge).
- ▶ La limite supérieure de la PaCO₂ normale est de 45 mm Hg.

Clinique

Parmi les insuffisances respiratoires aiguës sont distinguées les hypoxémies avec hypercapnie et les hypoxémies sans hypercapnie (en général avec normocapnie).

Hypoxémies avec hypercapnie

La PaCO₂ est > 45 mm Hg et la somme PaO₂ + PaCO₂ est comprise entre 130 et 150 mm Hg.

Tout le CO₂ produit par l'organisme étant éliminé exclusivement par les poumons, une hypercapnie traduit toujours une hypoventilation alvéolaire : le volume pulmonaire disponible pour la respiration est trop réduit pour permettre l'élimination correcte du CO₂.

L'hypercapnie entraîne une narcose hypercapnique : lenteur d'idéation, somnolence, sueurs froides, sensation d'angoisse.

Elle s'accompagne d'une acidose gazeuse (définie par une baisse du pH < 7,38 et une élévation de la PaCO₂ > 45 mm Hg), avec au bout de 48 heures augmentation des bicarbonates plasmatiques, modeste dans l'acidose respiratoire aiguë (au plus 1 mmol/L pour chaque élévation de 10 mm Hg de la PaCO₂), plus marquée dans l'acidose respiratoire chronique.

Ces hypoxémies avec hypercapnie s'observent en cas de :

- dépression du centre respiratoire (intoxications aiguës, traumatismes crâniens, encéphalites, etc.) ;
- paralysie des muscles respiratoires ;

- trouble ventilatoire obstructif (bronchite chronique, avec ou sans emphyseme, état de mal asthmatique) ;
- atteintes alvéolaires (œdème pulmonaire cardiogénique).

Hypoxémies sans hypercapnie

La PaCO_2 est normale ou basse et la somme $\text{PaO}_2 + \text{PaCO}_2$ est inférieure à 130 mm Hg.

Les hypoxémies avec normo- ou hypocapnie sont dues à :

- un effet espace mort : défaut de perfusion d'un territoire pulmonaire normalement ventilé (embolie pulmonaire) ;
- un effet shunt : persistance de la vascularisation dans un territoire pulmonaire non ventilé (atélectasie) ;
- une gêne à la diffusion de l'oxygène à travers la membrane alvéolocapillaire : bloc alvéolocapillaire.

Dans ces cas, se produit une hypoxémie qui déclenche une polypnée réflexe. Cette hyperventilation élimine le CO_2 . On observe alors une normocapnie ou une hypocapnie avec alcalose gazeuse par hyperventilation alvéolaire (sauf en cas de choc où l'acidose métabolique peut la remplacer).

À retenir

- La PaO_2 juge de la gravité.
- La PaCO_2 oriente le diagnostic étiologique.
- Le pH traduit la rapidité d'installation des troubles.

Intérêt pour le pronostic

L'hypoxémie est sévère lorsqu'elle est inférieure à 60 torr (8 kPa) avec une saturation (calculée) inférieure à 90 % ; elle est de pronostic grave au-dessous de 40 Torr avec une saturation de 75 %.

En cas de bronchopneumopathie chronique obstructive, l'hypercapnie est considérée comme majeure à partir de 65 Torr.

Chez un patient dont les poumons étaient antérieurement sains ou chez lequel la dyspnée est récente et paroxystique (asthme), l'absence d'hypocapnie associée à une hypoxémie marquée témoigne de l'épuisement du sujet ; c'est un signe de gravité.

Noter que les valeurs élevées de PaCO_2 sont plus significatives que des élévations modérées car le lien entre la ventilation alvéolaire et la PaCO_2 n'est pas linéaire.

Gaz du sang et maintien de l'équilibre acido-basique

Chez les insuffisants respiratoires, le pH varie avec la PaCO_2 :

- si celle-ci augmente en raison d'une hypoventilation, le pH baisse : acidose gazeuse ;
- si celle-ci diminue à la suite d'une hyperventilation, le pH augmente : alcalose gazeuse.

À retenir

- Si PaCO_2 et bicarbonates varient dans le même sens que le pH alors le trouble est métabolique.
- Si PaCO_2 et bicarbonates varient en sens inverse du pH, alors le trouble est respiratoire.

Attention !

Un prélèvement veineux (effectué par erreur technique au lieu d'un prélèvement artériel) donnerait les résultats suivants :

- $\text{PvO}_2 = 40 \text{ mm Hg (5,3 kPa)}$;
- $\text{PvCO}_2 = 45 \text{ mm Hg (6 kPa)}$;
- $\text{SvO}_2 = 0,75 (75 \%)$;
- $\text{pH} = 7,35$.

Discuter un prélèvement veineux chaque fois que $\text{PaO}_2 + \text{PaCO}_2 < 80 \text{ mm Hg}$ avant de porter un pronostic désespéré !

GH (hormone de croissance, ou somatotropine)

La GH, ou hGH (*human Growth Hormone*), ou somatotropine est le principal acteur de la croissance chez l'enfant ; Elle conserve chez l'adulte de nombreux effets métaboliques.

Elle est sécrétée par les cellules somatotropes de l'antéhypophyse sous la dépendance d'une GH-RH (*Growth Hormone releasing hormone*) hypothalamique qui la stimule, de la somatostatine qui l'inhibe et de plusieurs régulateurs métaboliques. La sécrétion de GH est pulsatile avec 6 à 12 pics par 24 heures, plus marquée après l'endormissement, une heure après le sommeil profond. Elle très faible, voir nulle entre les pics.

La sécrétion de GH, très importante la première année, diminue dans l'enfance et remonte à la puberté. Chez l'adulte elle diminue régulièrement avec l'âge.

La GH agit sur les tissus cibles (notamment le cartilage) directement ou par l'intermédiaire de l'IGF-1 (*Insulin-like Growth Factor*, ou « facteur de croissance apparenté à l'insuline », ou somatomédine), protéine possédant une homologie structurelle avec la pro-insuline.

Objectifs du dosage

- Chez l'enfant souffrant d'un retard de croissance avec retard de maturation osseuse à la radio du poignet, rechercher un déficit en GH.
- Chez l'adulte : au front bas et aux mains élargies confirmer le diagnostic, d'hypersécrétion de GH, d'acromégalie.

Précautions de prélèvement

Prélèvement de sang sur EDTA pour centrifugation et congélation immédiate.

Valeurs usuelles

À titre indicatif.

GH

- ▶ Chez l'adulte et l'enfant : < 6,7 ng/mL ou 20 mUI/L.

En raison de la pulsativité de la sécrétion une mesure unique est peu informative ; la GH est dosée au cours d'épreuve de stimulation-freinage.

IGF-1

- ▶ Chez l'enfant (10 ans) : 130 à 630 ng/mL.
- ▶ Chez l'adulte (20 à 50 ans) : 100 à 400 ng/mL.

Clinique

Acromégalie

L'hypersécrétion de GH ou acromégalie entraîne un gigantisme avant la puberté.

Chez l'adulte, l'acromégalie maladie rare mais grave, généralement due à un adénome hypophysaire, se reconnaît aux modifications caractéristiques qu'elle apporte au visage (front bas, arcades sourcilières saillantes, prognathie), aux mains (élargies, syndrome du canal carpien) et aux pieds.

Biologiquement elle se caractérise par une élévation de l'IGF-1 et une hypersécrétion de GH non freinable :

- l'IGF-1 rapporté à l'âge du patient est augmenté (> 500 ng/mL avant 50 ans) ;
- la GH reste $> 6,7$ ng/ml après hyperglycémie provoquée par voie orale (100 g de glucose) prolongée jusqu'à la 6^e heure ;
- la sécrétion de GH :
 - est paradoxalement augmentée par la TRH (injection IV lente de 250 μ g, une ampoule, de protiréline) de plus de plus de la moitié des valeurs de base (alors que normalement la TRH ne stimule pas la sécrétion de GH) ;
 - est diminuée 8 fois sur 10 par la L-dopa au lieu d'être augmentée ;
 - répond peu à la stimulation par le glucagon.

Chez l'enfant le rarissime syndrome de Mas Cune Albright associe taches café au lait, puberté précoce, ostéodystrophie, acromégalie.

Déficits en GH (GHD) chez l'enfant

Chez l'enfant, les retards de croissance par déficit congénital en GH se traduisent par un retard de maturation osseuse sur les radiographies du poignet. Ils sont reconnus sur des épreuves de stimulation par l'arginine, l'ornithine, la clonidine ou par le glucagon couplé au betaxolol réalisées en service spécialisé.

Le diagnostic de déficit en somathormone est retenu si la réponse à deux épreuves de stimulation successives réalisées à deux dates différentes est < 10 ng/mL.

Tout déficit en GH implique une IRM hypothalamo-hypophysaire.

Glucose-6-phosphate déshydrogénase érythrocytaire (G6PD)

La G6PD catalyse la première étape de la voie des pentoses, génératrice de NADPH qui protège la cellule contre les agents oxydants. Le déficit en cette enzyme se manifeste principalement dans les globules rouges qui ne disposent d'aucune autre enzyme capable de produire du NADPH ; il est responsable de la plus répandue des enzymopathies érythrocytaires, le favisme, qui touche les peuples noirs, les populations du pourtour méditerranéen et du Sud-Est asiatique.

Précautions de prélèvement

Le prélèvement (5 mL de sang sur anticoagulant) doit être effectué à distance d'une transfusion et à distance d'une crise hémolytique qui, en majorant le taux des réticulocytes riches en enzymes, augmente transitoirement les résultats.

Valeurs usuelles

Les résultats sont exprimés en unités internationales (mol de substrat métabolisé par min) par gramme d'hémoglobine. Les valeurs diffèrent selon les méthodes utilisées par le laboratoire.

Selon la méthode recommandée par le Comité international pour la standardisation en hématologie (CISH), à 37 °C :

► 10 à 14 UI/g, chez l'adulte (valeurs plus fortes chez le nouveau-né).

Clinique

La transmission génétique du déficit est liée au sexe, car c'est sur le chromosome X que se trouve le gène de la synthèse de la G6PD. Seuls les hommes (hémizygotés) et de rares femmes homozygotes sont symptomatiques. La maladie est d'autant plus sévère que le déficit est profond (voir tableau). Dans la plupart des cas le déficit en G6PD est compatible avec une vie normale, mais les patients font une anémie hémolytique aiguë en cas de stress oxydant. L'hémoglobine réduite précipitée est visible dans les globules rouges sous la forme de corps de Heinz mis en évidence par coloration vitale.

Classification OMS des déficits en G6PD.

Classe	Intensité du déficit	Activité enzymatique (% N)	Clinique	Prévalence
I	Sévère	1 à 2 %	Hémolyse chronique	Très rare
II	Sévère	3 à 10 %	Hémolyse intermittente	Fréquente
III	Modérée	10 à 60 %	Hémolyse après un stress oxydatif	Très fréquente

Les stress oxydants sont dus à :

- l'ingestion de fèves (favisme du pourtour méditerranéen) ;
- certaines infections virales (hépatites virales) ;
- certains médicaments comme les antipaludéens (la maladie a été décrite pour la première fois lors de l'étude des effets indésirables de la primaquine), les sulfamides, les quinolones, l'acide acétylsalicylique, la phénacétine, l'acide ascorbique. La liste en est mise à jour régulièrement et est consultable sur le site de l'ANSM ou sur www.vigifavisme.com. Depuis mai 2014 elle distingue trois groupes de médicaments, ceux qui sont formellement contre-indiqués, ceux qui sont déconseillés et ceux qui sont utilisables sous condition du respect des doses maximales.

Médicaments commercialisés en France formellement contre-indiqués (ANSM, 2014)

- Bleu de méthylène injectable.
- Dapsone.
- Nitrofurantoïne.
- Rasburicase.
- Sulfadiazine orale.
- Sulfafurazole.
- Sulfaméthoxazole.
- Sulfasalazine.
- Triméthoprim.

Le diagnostic peut être précisé par l'analyse moléculaire qui identifie le variant en cause (150 variants décrits du gène Xq28) : les formes méditerranéennes et cantonaises sont les plus sévères ; les formes africaines sont plus modérées.

Des tests de dépistage colorimétriques peuvent être pratiqués sur le sang prélevé au talon chez les nouveaux nés à risques.

Glucose sanguin (hyperglycémie)

Chez le sujet normal, la glycémie est maintenue stable, autour de 5,5 mmol/L (à jeun), par un système humoral complexe où prédomine le couple insuline-glucagon.

L'hyperglycémie permanente caractérise le diabète sucré.

Précautions de prélèvement

Le sang veineux doit être recueilli sur anticoagulant (citrate, EDTA ou héparine) avec un antiglycolytique, car sans cette précaution, les globules rouges qui contiennent toutes les enzymes de la glycolyse consomment le glucose du plasma et l'abaissent.

Il n'est pas nécessaire de disposer de beaucoup de sang. Chez le nourrisson ou chez l'adulte soumis à des prélèvements itératifs, un tube capillaire hépariné suffit.

La glycémie peut être dosée aussi bien sur sang total que sur plasma. La concentration plasmatique est supérieure à celle du sang total (car les globules rouges contiennent peu de glucose), celle du sang capillaire est supérieure à celle du sang veineux. Il est préférable de doser la glycémie sur plasma plutôt que sur le sérum.

Valeurs usuelles

Glycémie à jeun

Prélèvement veineux entre 7 et 8 h du matin, après 8 heures de jeûne.

► Plasma veineux : 4 à 5,5 mmol/L (0,70 à 1 g/L).

La glycémie à jeun ne s'élève pas avec l'âge (au plus de 0,1 mmol par décennie après 50 ans).

Glycémie postprandiale

Prélèvement veineux 2 heures après le début d'un repas.

► Plasma veineux : < 1,40 g/L, soit 7,8 mmol/L.

La glycémie postprandiale augmente, après 50 ans, de 0,55 mmol/L (0,10 g/L) par décennie.

Femme enceinte

► La glycémie à jeun est plus basse : < 5 mmol/L.

► La glycémie postprandiale reste < 6,7 mmol/L (1,20 g/L).

Facteur de conversion :

▪ g/L \times 5,56 = mmol/L.

▪ mmol/L \times 0,18 = g/L.

Clinique : diabète sucré

Diagnostic

Signes

Un diabète se révèle parfois par une acidocétose, précédée par une période d'amaigrissement malgré une polyphagie une polydipsie et une polydipsie. C'est surtout le cas chez l'enfant ou l'adulte jeune.

Plus souvent le diabète est asymptomatique. En l'absence de signe clinique, un diabète est recherché chez les personnes de plus de 45 ans présentant un ou plusieurs des facteurs de risque suivants :

- excès pondéral avec IMC > 27 kg/m² ;
- répartition androïde des graisses ;
- hypertension artérielle et/ou hypertriglycéridémie ;
- antécédent familial de diabète ;
- antécédent de diabète induit temporaire ou de diabète gestationnel, ou enfant de poids de naissance ≥ 4 kg.

Critères de diagnostic

Glycémie à jeun

Le diagnostic de diabète repose sur les critères 1997 de l'*American Diabetes Association* (ADA) adoptés par l'OMS en 1998, définissant le diabète sucré par une glycémie à jeun ≥ 7 mmol/L (1,26 g/L), constatée à deux reprises. Ce critère simple d'une glycémie à jeun ≥ 7 mmol/L (1,26 g/L) permet à la fois de diagnostiquer facilement le diabète sucré et, de le reconnaître au début de son évolution naturelle.

Glycémie casuelle

Une glycémie dosée à 11 mmol/L (2 g/L) à n'importe quel moment de la journée y compris en postprandial suffit également pour porter le diagnostic de diabète.

Hémoglobine glyquée

Depuis 2009 le dosage de l'hémoglobine HbA1c (hémoglobine glyquée ou glycohéoglobine), qui est un reflet cumulatif des glycémies des 4 mois précédents, peut être utilisée pour porter le diagnostic de diabète (ADA, EASD) (voir Fiche « Hémoglobine glyquée »). L'avantage de l'hémoglobine glyquée est qu'elle n'est pas sensible aux aléas d'un jeûne plus ou moins respecté par le patient (mais toute anomalie de l'hémoglobine, carence martiale, hémolyse, etc., rend le dosage ininterprétable).

Les valeurs usuelles de l'hémoglobine glyquée sont de 4 à 6 %. Une hémoglobine glyquée entre 5,7 et 6,4 % (entre 39 mmol/mol et 46 mmol/mol) indique un risque de voir se développer un diabète ultérieurement. Le diabète se définit par une hémoglobine HbA1c > 6,5 % (48 mmol/mol).

Critères de diagnostic du diabète sucré :

- glycémie à jeun (8 heures de jeûne au moins) $\geq 1,26$ g/L (7 mmol/L) à deux reprises ;
- ou : glycémie casuelle (ou aléatoire), c'est-à-dire à un moment quelconque de la journée y compris en postprandial : > 2 g/L (11 mmol/L) ;
- ou : hémoglobine glyquée $> 6,5$ %.

Classification

La classification de l'ADA distingue les diabètes de type 1 (15 % des cas de diabète environ) les diabètes de type 2 (85 % des cas environ), les diabètes « spécifiques » (secondaires) (rares).

Dans le diabète de type 1, l'hyperglycémie est due à une carence absolue en insuline, secondaire dans 90 % des cas à la destruction auto-immune des cellules bêta des îlots de Langerhans (diabète auto-immun). Dès la phase préclinique des autoanticorps dirigés contre des composants des îlots de Langerhans sont détectables dans le sang : anticorps anti-îlots (ICA), anti-Gad, anti-insuline. En l'absence d'autoanticorps le diabète est dit « idiopathique ».

Le diabète de type 1 se caractérise par un début rapide (quelques semaines) chez un patient de moins de 35 ans, par la présence habituelle de signes cardinaux (polyurie, polydipsie, polyphagie, amaigrissement), une importante glycosurie avec cétonurie.

Le diabète de type 2 est dû à l'association, à des degrés divers, d'une insulino-résistance et d'une insuffisance de production d'insuline. Au début les concentrations d'insuline sont élevées mais insuffisantes en raison de l'insulino-résistance. Au cours de l'évolution la concentration d'insuline diminue pouvant conduire en une vingtaine d'années à une insulino-pénie importante rendant le diabète insulino-nécessitant. L'insulino-résistance est souvent associée à une HTA, une hypertriglycéridémie.

Le diabète de type 2 débute généralement après 40 ans. Il reste longtemps asymptomatique. La glycosurie est modérée, sans cétose.

Les diabètes dits « spécifiques » sont iatrogènes (corticoïdes), secondaires à une maladie pancréatique (pancréatite chronique), ou liés à des anomalies monogénétiques (diabète MODY-2, diabète modéré du sujet jeune, diabète mitochondrial associant diabète, rétinite pigmentaire, surdité).

Toujours selon l'ADA, une glycémie à jeun modérément augmentée ($> 1,1$ g/L mais $< 1,26$ g/L) est qualifiée de « glycémie à jeun anormale » (*impaired fasting glycaemia*) ou d'« hyperglycémie modérée à jeun » (HAS). Cette catégorie a remplacé la classique intolérance au glucose définie par une glycémie $> 1,4$ g/L mais < 2 g/L à la 120^e minute de l'HGPO. Elle indique un trouble de la régulation glucidique et c'est un facteur de risque de diabète et de maladie cardiovasculaire.

Diabète gestationnel

Le diabète gestationnel est un trouble de la tolérance glucidique apparaissant vers la fin du 2^e et au 3^e trimestre de grossesse et disparaissant après l'accouchement dans 90 % des cas. Il expose la mère à l'hypertension artérielle gravidique, le fœtus à la macrosomie, et augmente le risque de dystocie des épaules, de détresse respiratoire et d'hypoglycémie néonatale.

Il n'y a pas de consensus international sur les stratégies de diagnostic du diabète gestationnel.

En France le dépistage du diabète gestationnel est réalisé entre 24 et 28 SA. Il est recommandé (HAS) :

- si l'âge maternel est > 35 ans ;
- si l'IMC est > 25 kg/m² ;
- en cas d'antécédents de diabète chez les apparentés au premier degré ;
- en cas d'antécédents personnels de diabète gestationnel ou d'enfant macrosome.

Il repose sur une hyperglycémie provoquée consistant à doser la glycémie 1 heure et 2 heures après la prise de 75 g de glucose. Le dépistage est considéré comme positif si la glycémie est > 1,80 g/L à 1 heure et/ou > 1,53 g/L à 1 heures. Le diagnostic impose une surveillance renforcée du poids, la recherche régulière de corps cétoniques dans les urines, la mise en œuvre de mesures hygiéno-diététiques, éventuellement médicamenteuses, afin de maintenir la glycémie < 0,95 g/L à jeun et/ou < 1,20 g/L 2 heures après le début d'un repas.

Glucose sanguin (hypoglycémies de l'adulte)

Chez l'adulte, le diagnostic d'hypoglycémie repose sur trois critères (Whipple) :

- une glycémie inférieure à 0,50 g/L (2,75 mmol/L) ou à 0,60g/L (3,3 mmol/L) chez le diabétique ;
- constatée lors de troubles cliniques témoignant d'une glucopénie ;
- et disparaissant avec la normalisation de la glycémie.

Ces critères permettent d'écarter les fausses hypoglycémies parfois invoquées par les patients.

Valeurs usuelles de glycémie

La glycémie peut être dosée aussi bien sur sang total que sur plasma. La concentration plasmatique est supérieure à celle du sang total (car les globules rouges contiennent peu de glucose), celle du sang capillaire est supérieure à celle du sang veineux.

- ▶ À jeun, la glycémie du plasma veineux est de : 3,9 à 5,5 mmol/L (0,70 à 1 g/L).
- ▶ La glycémie à jeun ne s'élève pas avec l'âge (au plus de 0,1 mmol par décennie après 50 ans).
- ▶ Chez la femme enceinte, la glycémie à jeun est plus basse : < 5 mmol/L.

Clinique

Signes

L'hypoglycémie se manifeste par des signes variés traduisant la neuroglycopenie :

- céphalées, asthénie subite, troubles de la concentration, de la parole, pseudo-ébrété, troubles du comportement ;
- troubles de l'accommodation, diplopie, paresthésies faciales ;
- troubles de la coordination des mouvements : tremblements, hémiparésies ;
- coma hypoglycémique brutal agité et convulsivant.

Troubles auxquels s'ajoutent inconstamment les signes d'une réaction adrénergique :

- pâleur, sueurs ;
- palpitations, tachycardie.

Hypoglycémies du diabétique

Les hypoglycémies s'observent chez les diabétiques traités par l'insuline, les sulfonylurées (sulfamides hypoglycémiantes) ou le répaglinide, mais non avec la metformine, les inhibiteurs des α -glucosidases intestinales ou de la DPP4, les analogues du GLP1 qui ne sont jamais directement en cause.

Les hypoglycémies sont favorisées par une activité physique inhabituelle, une alimentation retardée ou insuffisante, une erreur de dosage, une insuffisance rénale ou hépatique profonde. Souvent aucune cause n'est retrouvée.

Elles sont traitées par :

- l'ingestion de sucre (15 g, soit 3 morceaux), chez les patients conscients ;
- l'injection sous-cutanée de 1 mg de glucagon chez les patients inconscients ;
- une perfusion de glucose à 30 % chez les patients traités par sulfonylurées (sulfamides hypoglycémiantes) car chez eux l'injection de glucagon est contre-indiquée.

Hypoglycémies en dehors du diabète

Hypoglycémies secondaires

En dehors du diabète, l'hypoglycémie est parfois observée dans un contexte évident et riche où elle est secondaire à :

- une tumeur mésoenchymateuse thoracique ou abdominale sécrétrice d'un facteur apparenté à l'insuline l'IGF-2 ;
- des métastases hépatiques multiples, une insuffisance hépatocellulaire ;
- une insuffisance surrénale avancée ;
- un alcoolisme aigu majeur.

Hypoglycémies tumorales

Sinon il faut rechercher une hypoglycémie tumorale (rare), due à une tumeur pancréatique insulinosécrétante, un adénome des cellules bêta langerhansiennes bénin et unique dans 90 % des cas (nésidioblastome).

La tumeur provoque des hypoglycémies profondes inférieures à 2,20 mmol/L survenant en fin de nuit à jeun, ou à l'effort, et se traduisant par des troubles neurologiques qui, souvent, restent longtemps mal interprétés. Le diagnostic est porté au cours d'une épreuve de jeûne de 1 à 3 jours, pratiquée dans un service hospitalier spécialisé et comportant le dosage dans le sang du glucose, de l'insuline (*voir* Fiche « Insuline »), du peptide C (*voir* Fiche « Peptide C »).

En cas d'insulinome, la glycémie s'effondre tandis que l'insulinémie reste élevée, inadaptée à la glycémie. Le peptide C élevé confirme qu'il ne s'agit pas d'une hypoglycémie factice.

L'adénome est le plus souvent de petite taille (moins de 2 cm ; 30 % moins de 1 cm). Sa localisation préopératoire est toutefois possible en utilisant l'échographie et l'écho-endoscopie.

Hypoglycémies factices

Les hypoglycémies factices par injections clandestines d'insuline sont reconnues devant la triade : glycémie basse, insulinémie élevée, peptide C bas (*voir* Fiche « Peptide C »).

Difficiles à reconnaître en revanche sont les hypoglycémies factices induites par un sulfamide : leur tableau est celui d'un insulinome avec insulinémie et peptide C élevés.

Groupes sanguins

Les hématies comportent plusieurs antigènes de membrane, génétiquement déterminés, et définissant les groupes sanguins érythrocytaires. On connaît une vingtaine de systèmes antigéniques caractérisant autant de groupes, présents simultanément chez le même individu. Les plus importants pour la transfusion sont les systèmes A, B, O et Rh.

Système ABO

Le système A, B, O est défini par la présence à la surface des érythrocytes soit d'un antigène A (groupe A), soit d'un antigène B (groupe B), soit des deux (groupe AB), soit encore d'aucun d'entre eux (groupe O), ce qui permet de classer tout sang humain dans un des quatre groupes A, B, AB, O.

Le sérum d'un sujet donné contient l'iso-anticorps naturel (anti-A ou anti-B) correspondant à l'antigène absent de ses érythrocytes ; lorsque l'hématie porte les deux antigènes, le sérum ne contient aucun iso-anticorps. Il contient les deux iso-anticorps anti-A et anti-B si l'hématie ne contient aucun des deux antigènes.

Le système ABO.

Groupes sanguins	Antigène érythrocytaire	Anticorps présents dans le sérum
O	Aucun	Anti-A et Anti-B
A	A	Anti-B
B	B	Anti-A
AB	A et B	Aucun

Les anticorps du système ABO sont des anticorps naturels (apparaissant dès les premiers mois de la vie en dehors de toute allo-immunisation) réguliers (présents chez tous les sujets) de classe IgM.

La détermination du groupe sanguin se fait par deux méthodes : la méthode de Beth-Vincent qui recherche les antigènes sur les hématies à l'aide de sérums tests anti-A, anti-B, anti-AB, et celle de Simonin qui recherche les anticorps dans le sérum au moyen d'hématies tests A, B, AB, O. Il est obligatoire que les deux épreuves soient réalisées sur deux prélèvements différents par deux techniciens différents.

Système Rh

Le système Rhésus est un système complexe à plusieurs antigènes.

Sur les hématies des sujets dits Rhésus⁺ se trouve un antigène D ou Rh1 qui est absent chez les sujets Rh⁻. Par convention, on note « d » l'absence d'antigène D.

Sur les hématies se trouvent également :

- un antigène grand C ou Rh2, ou un antigène petit c ou Rh4 ;
- un antigène grand E ou Rh3 ou un antigène petit e ou Rh5.

Ces antigènes se transmettent génétiquement en blocs ou haplotypes. Les trois haplotypes les plus fréquents sont DCE, DcE et dce.

Pour les besoins de la clinique il suffit généralement de distinguer les sujets Rh⁺ et Rh⁻. Il est toutefois préférable de déterminer le phénotype Rhésus complet. Ce doit être la règle s'agissant des femmes de moins de 45 ans, des enfants et des polytransfusés.

La détermination du groupe Rhésus se fait aujourd'hui avec des antisérum monoclonaux.

Il n'y a pas d'anticorps naturels dans le système Rhésus ; les patients Rh⁻ n'ont pas d'anticorps sériques anti-D. Les anticorps du système Rhésus sont des anticorps immuns, incomplets, de classe IgG (hémolysines). Ils peuvent apparaître chez les sujets Rh négatif après contact avec l'antigène Rh à l'occasion d'une transfusion ou en cas de grossesse d'un enfant Rh⁺ chez une mère Rh⁻.

Une seconde transfusion avec un sang Rh⁺ peut déclencher une réaction d'hémolyse, une nouvelle grossesse peut provoquer une maladie hémolytique du nouveau-né.

Autres systèmes

D'autres systèmes peuvent être recherchés, d'intérêt variable : système Lewis, Kell, Duffy, Kidd, Lutheran, P, etc.

Le système Lewis comporte trois phénotypes, Le (a + b +), Le (a-b +), Le (a-b-). Le gène Le détermine l'expression du facteur Le (a). Le facteur Le (b) ne s'exprime que si le gène Se (sécréteur) s'exprime (intérêt médical).

Le système Kidd comprend deux antigènes Jka et Jkb et trois phénotypes Jk(a + B +) Jk (a + b-) Jk(a-b +). Les immunisations anti-Jka seraient à l'origine d'accidents sévères.

L'antigène K du système Kell est très immunogène. Or 90 % de la population française est K (-) (kk) donc susceptible de s'immuniser.

Applications à la transfusion

Seules les transfusions isogrupées, et Rh D compatibles sont réglementaires. Chez l'enfant, les femmes de moins de 45 ans, les polytransfusés, la compatibilité doit s'étendre aux antigènes Rh, C, c, E, e.

Toute transfusion est précédée d'une recherche d'agglutinines irrégulières (RAI) anticorps immuns, « irréguliers », dirigés contre des antigènes des systèmes non ABO. Il s'agit le plus souvent d'IgG (hémolysines), apparues à

l'occasion d'une transfusion précédente (*voir* Fiche « Recherche d'anticorps irréguliers antiérythrocytaires, recherche d'agglutinines irrégulières (RAI) »).

Au lit du malade sont vérifiés, juste avant la transfusion :

- l'identité du groupe du malade portée sur sa carte et celui indiqué sur l'étiquette de la poche ;
- la compatibilité du groupe ABO du patient et du groupe ABO de la poche de sang par la méthode de Beth-Vincent.

Prévention des allo-immunisations fœtomaternelles

L'antigène Rhésus D est très immunogène. Lorsqu'un enfant Rh⁺ est porté par une femme Rh⁻, la réponse immunitaire de la mère induit l'apparition d'IgG anti-D. Les IgG (à la différence des agglutinines naturelles qui sont des IgM) sont capables de traverser le placenta au cours de la grossesse et de provoquer une hémolyse fœtale qui peut conduire à la mort du fœtus *in utero* ou, après la naissance, une maladie hémolytique du nouveau-né.

La prévention de l'allo-immunisation Rhésus repose sur l'injection à la mère d'IgG anti-D dans les situations où il y a risque de passage de sang fœtal dans la circulation maternelle : manœuvres intra-utérines, accouchement. Les IgG se fixent sur les globules rouges fœtaux et préviennent la réaction immunitaire maternelle sans provoquer d'hémolyse significative chez le fœtus.

La dose d'IgG anti-D à injecter pour réaliser cette immunoprophylaxie du post-partum est calculée en se fondant sur les résultats d'un « test de Kleihauer » qui évalue le passage des hématies fœtales dans la circulation maternelle. Le test est positif au-delà de 5 hématies fœtales pour 10 000 hématies maternelles. La disparition des hématies fœtales et/ou la présence d'IgG anti-D (par RAI) sont vérifiées 24 heures après l'injection.

Guthrie (test de –)

Le recueil sur un papier-filtre spécial de quelques gouttes de sang capillaire, prélevé au talon chez un nourrisson à la 72^e heure de vie (matin du 4^e jour), au 10^e jour chez le prématuré, permet de dépister précocement cinq maladies rares mais graves : la phénylcétonurie, l'hypothyroïdie congénitale, l'hyperplasie surrénale congénitale, la drépanocytose, la mucoviscidose.

L'idiotie phénylpyruvique (PCU) est dépistée par le dosage de la phénylalanine, l'hypothyroïdie par celui de la TSH, l'hyperplasie surrénale congénitale par celui de la 17-OH-progesterone, la mucoviscidose par celui de la trypsine immunoréactive (TIR). Le dépistage de la drépanocytose n'est réalisé que si les parents sont originaires d'une zone où la prévalence de la drépanocytose est élevée.

Le test porte le nom de Guthrie en hommage au premier médecin à avoir proposé un dépistage néonatal de la phénylcétonurie.

La méthode permet de dépister 95 % des nouveau-nés atteints.

Pour réaliser un test de Guthrie

- Utiliser un papier *ad hoc* pré-imprimé.
- Recueillir l'accord des parents.
- Ponctionner au vaccinostyle le bord externe du talon du nouveau-né.
- Recueillir la goutte de sang ainsi obtenue sur le papier *ad hoc* en mettant la goutte au contact du papier côté imprimé et en faisant en sorte que le sang imbibe toute la surface d'un cercle pré-imprimé.
- Recommencer l'opération pour chacun des cercles. Il faut remplir chaque cercle en une seule fois et veiller à ce que le sang imbibe bien le papier-filtre (il doit être visible sur les deux faces).
- Laisser sécher 2 heures loin d'une source de chaleur. Mettre le papier sous enveloppe et l'adresser au laboratoire chargé du dépistage.
- Informer les parents qu'ils ne seront prévenus qu'en cas d'anomalie et qu'une absence de réponse signifie que le test est normal.

Glycopeptides

Les glycopeptides sont des antibiotiques inhibant la synthèse de la paroi bactérienne en bloquant la formation de peptidoglycane. Ils comprennent la vancomycine et la teicoplanine.

Spectre bactérien

Leur spectre bactérien est relativement étroit :

- aérobies Gram⁺ : *Listeria* ;
- entérocoques ampi-R ;
- staphylocoques méti-R ;
- *Streptococcus pneumoniae* péni-R. u ;
- anaérobies, dont *Clostridium difficile*.

Pharmacocinétique

Les glycopeptides produisent une bactéricidie lente, temps-dépendante, avec un effet post-antibiotique modéré.

Leur distribution et bonne sauf dans le LCR. Ils ne sont pas métabolisés dans l'organisme et sont excrétés sous forme inchangée dans les urines. La demi-vie d'élimination est brève pour la vancomycine, longue pour la teicoplanine.

Surveillance du traitement

La vancomycine est administrée à la dose de 30 à 40 mg/kg en deux perfusions IV d'une heure, la teicoplanine à la dose de 6 à 8 mg/kg en une fois en IM ou IV.

Les concentrations plasmatiques sont mesurées au pic, une heure après la fin de la perfusion ou l'injection IM et à la vallée, juste avant l'administration de la dose suivante.

L'effet thérapeutique est maximal si le rapport $C_{max}/CMI \geq 10$ (les pics de concentration doivent être au moins à 10 fois la CMI).

Afin d'éviter les sous-dosages responsables d'échecs et de résistances, la concentration plasmatique résiduelle doit être maintenue stable :

- pour la vancomycine :
 - à au moins 10-15 mg/L en cas d'infection à streptocoque et entérocoque ;
 - à au moins 20-30 mg/L en cas d'endocardite ou d'infection osseuse à staphylocoque ;
- pour la teicoplanine :
 - à au moins 15-25 mg/L en cas d'infection à streptocoque et entérocoque ;
 - à au moins 25-35 mg/L en cas d'endocardite ou d'infection osseuse à staphylocoque.

Haptoglobine

L'haptoglobine est une glycoprotéine synthétisée par le foie capable de fixer l'hémoglobine libre plasmatique (d'où son nom) et de la neutraliser.

Objectifs du dosage

- En présence d'une anémie normocytaire, normochrome, fortement régénérative, survenant en l'absence d'hémorragie, confirmer le diagnostic d'anémie hémolytique.

Valeurs usuelles

- ▶ Chez l'adulte : 0,50 à 2 g/L.
- ▶ Chez l'enfant : l'haptoglobine, nulle à la naissance, croît régulièrement jusqu'à l'âge de 2 ans.

Clinique

Diminutions de l'haptoglobine : hémolyses

Lorsqu'une hémolyse *intravasculaire* se produit, l'hémoglobine libérée dans le plasma est fixée par l'haptoglobine qui est consommée. Le complexe hémoglobine-haptoglobine est capté par les macrophages, ce qui permet la récupération du fer et évite une hémoglobinurie. L'haptoglobine baisse.

La diminution de l'haptoglobine est donc un marqueur d'hémolyse intravasculaire : anémies immunologiques, toxiques, parasitaires, etc. À l'effondrement de l'haptoglobine, s'associe une augmentation des LDH plasmatiques (*voir* Fiche « Lactate déshydrogénase »).

En cas d'hémolyse extravasculaire, *intratissulaire* (exagération de l'hémolyse physiologique dans les macrophages du foie et de la rate comme, par exemple, dans les thalassémies), l'haptoglobine reste normale, ne diminuant que dans les formes sévères lorsqu'une partie de l'hémoglobine est libérée dans le plasma.

Augmentations de l'haptoglobine : inflammation

L'haptoglobine est une protéine de l'inflammation, au cours de laquelle sa concentration est multipliée par 3 ou 4. Sa cinétique est lente : elle augmente 3 ou 4 jours après le début de la réaction inflammatoire et revient à la normale en une dizaine de jours après la fin de l'inflammation.

Fibroses hépatiques

La synthèse de l'haptoglobine est altérée par la fibrose hépatique. Aussi l'haptoglobine est-elle incluse dans les cinq marqueurs du Fibrotest, utilisé comme alternative à la ponction-biopsie hépatique dans les hépatites chroniques.

hCG (hormone chorionique gonadotrope) et bêta-hCG

La gonadotropine chorionique humaine, ou hCG (*human Chorionic Gonadotropin*), l'« hormone de la grossesse », est sécrétée par le trophoblaste dès la nidation de l'œuf ; elle assure le maintien du corps jaune et la synthèse de progestérone et d'œstrogènes jusqu'à la 9^e semaine de la gestation.

L'hCG est composée de deux sous-unités : une chaîne alpha identique à celle de LH, FSH, TSH, et une chaîne bêta, spécifique, responsable de l'activité hormonale. Il est possible de doser soit l'hCG totale, soit la seule sous-unité bêta libre.

Objectifs du dosage

- Le diagnostic de grossesse, celui de grossesse extra-utérine, la surveillance de certaines grossesses pathologiques sont l'indication majeure du dosage de hCG.
- La β -hCG sert également de marqueur des tumeurs placentaires et testiculaires.

Valeurs usuelles

hCG totale

Les résultats sont exprimés en mUI/mL.

- ▶ Enfant et homme normal : indétectable (< 1 mUI/mL).
- ▶ Femme (au moment de l'ovulation) : < 2 mUI/mL.

hCG chaîne bêta libre

Par convention, les résultats sont exprimés en ng/ml pour la sous-unité bêta.

- ▶ Homme, femme non enceinte : $< 0,1$ ng/mL.

Clinique

Grossesse

En début de grossesse, la concentration d'hCG double tous les deux jours et atteint son maximum à la 10^e semaine d'aménorrhée. Elle diminue ensuite jusqu'à la fin de la grossesse.

Concentrations usuelles durant la grossesse

hCG totale sérique en mUI/mL.

- ▶ 10^e jour : 10.
- ▶ 1,5 à 2 semaines : 40 à 200.

- ▶ 4 semaines : 500 à 10 000.
- ▶ 6 semaines : 30 000 à 100 000.
- ▶ 9 semaines : 100 000 à 200 000.
- ▶ Second trimestre : 10 000 à 50 000.
- ▶ Troisième trimestre : 1 000 à 10 000.

Dix jours après la fécondation, l'hCG est à plus de 5 UI/L ou de 10 UI/L (selon la méthode de dosage utilisée). Le dosage permet donc de faire le diagnostic de grossesse très rapidement, dès le premier jour des règles absentes. Deux dosages à 48 heures d'intervalle permettent d'évaluer la solidité de l'implantation (intérêt dans la fécondation *in vitro*).

L'hCG est émise dans les urines où elle peut être détectée au moyen de bandelettes urinaires à la disposition du public en pharmacie ou sur le Web (seuil de détection 50 UI/L). Se méfier toutefois de possibles faux négatifs :

- grossesse de plus de 3 mois ;
- urines trop diluées (intérêt d'une restriction hydrique et de pratiquer l'examen sur les premières urines du matin).
- urines contenant du pus ou du sang.

Grossesses extra-utérines (GEU)

Une grossesse extra-utérine est systématiquement évoquée chez toute femme en période d'activité génitale souffrant de douleurs dans l'une des deux fosses iliaques associées à des métrorragies. Le diagnostic repose sur l'examen clinique et sur le contraste entre une cavité utérine vide à l'échographie vaginale et une concentration de hCG > 1 000.

Après traitement médical (méthotrexate) ou plus souvent chirurgical (par coelioscopie), les dosages répétés de l'hCG pendant une quinzaine de jours permettent de suivre sa disparition progressive, vérifiant ainsi l'absence de trophoblaste résiduel.

Tumeurs

Môle hydatiforme

Chez une femme enceinte se plaignant de vomissements associés à des métrorragies, une augmentation des concentrations de hCG qui continuent de croître au-delà de 8 semaines pour atteindre 300 000 UI/L et jusqu'à 1 million d'UI/L évoque une grossesse molaire. Le diagnostic est fait par l'échographie.

Après évacuation de la môle, hCG et β -hCG doivent revenir à la normale dans les 2 mois. Des hCG restant élevées sont en faveur d'une transformation maligne (choriocarcinome). Le pourcentage de β -hCG par rapport à l'hCG totale (normalement de 1 %) augmente au-delà de 5 % en cas de choriocarcinome.

Tumeurs testiculaires

Chez l'homme, l'hCG est, avec l'AFP et les LDH, l'un des trois marqueurs du cancer testiculaire. Le dosage de l'hCG totale, de la β -hCG et de l'AFP est systématique devant toute suspicion clinique ou échographique de cancer testiculaire. L'élévation de l'hCG est importante, $> 5\,000$ UI/L, dans les tumeurs non séminomateuses. Cette augmentation s'accompagne parfois d'une gynécomastie susceptible d'alerter le patient. Elle est moins marquée, $< 2\,000$ UI/L, dans les séminomes où une sécrétion isolée des chaînes β est fréquente.

Après orchidectomie, l'hCG doit revenir à la normale (demi-vie de l'hCG : 2 à 3 jours). Son élévation persistante indique la présence de métastases.

Autres tumeurs

Des tumeurs malignes de toutes natures, non trophoblastiques (tumeurs de l'ovaire, du pancréas, hépatoblastomes, etc.) peuvent sécréter de l'hCG ou de la sous-unité hCG bêta.

Dépistage de la trisomie 21 (syndrome de Down)

La trisomie 21 augmente la concentration, dans le sang maternel, de l'hCG, de sa sous-unité β -hCG libre, tandis que la l'AFP, l'estriol non conjugué ($uE3$), la PAPP-A (*Pregnancy-Associated Plasma Protein A*) diminuent. Ce fait est mis à profit dans les programmes de dépistage anténatal de la trisomie 21.

La réglementation française prescrit le dosage d'au moins deux marqueurs : hCG ou (β -hCG) et PAPP-A, ou bien hCG, estriol non conjugué, AFP, associés à des mesures échographiques (clarté nucale, longueur craniocaudale) soit dès le premier trimestre de la grossesse soit au second jusqu'à 18 SA.

Les résultats sont intégrés dans un calcul de probabilité, effectué par un logiciel, incluant également âge maternel, poids, tabagisme, antécédents d'anomalies chromosomiques. La probabilité de porter un enfant trisomique est exprimée de façon simple, sous forme d'un « risque » : 1/100, 1/300, etc. En choisissant un seuil de risque de 1/300, on dépiste environ 80 % des trisomiques pour un taux de faux positifs de 5 %. Le test est faussement négatif dans 0,5 % des cas de trisomie environ.

Lorsque le risque calculé est supérieur à 1/250, un caryotype ou une étude moléculaire des cellules fœtales obtenues par prélèvement de villosités chorionales (PVC) à partir de la 11^e SA ou par amniocentèse (à partir de la 15^e SA) est proposé. Amniocentèse et PVC comportent un risque d'avortement.

Le séquençage de l'ADN fœtal présent dans le sang maternel (Prénatest®) permet d'éviter ces examens invasifs. Sans doute sera-t-il demain proposé aux femmes enceintes en première intention ; pour le moment, il est disponible en France mais non remboursé par l'assurance maladie.

Helicobacter pylori

Helicobacter pylori est un bacille spiralé, flagellé, Gram-négatif, strictement adapté à la muqueuse gastrique humaine. Sa survie dans l'estomac — un milieu où le pH est < 2 — est due à la production d'une uréase qui, en dégradant l'urée du milieu en ammonium et bicarbonates, lui permet d'alcaliniser son environnement immédiat.

Infection à *H. pylori*

L'infection à *H. pylori* est très répandue, plus fréquente dans les pays en voie de développement (80 à 90 % de la population) que dans les pays industrialisés (25 à 30 %). La transmission est interhumaine par voie orale-orale directe, durant la petite enfance. L'infection perdure pendant des décennies, voire toute la vie.

Infectée par *H. pylori*, la muqueuse gastrique développe une réaction immunitaire à la fois humorale et locale sous la forme d'une gastrite chronique. D'ordinaire, cette gastrite chronique reste asymptomatique. Toutefois, certains patients développent au cours du temps soit une maladie ulcéreuse (environ 10 % des personnes infectées), soit un cancer gastrique (1 %). L'évolution vers la maladie ulcéreuse est associée à une gastrite antrale ainsi qu'à une hypersécrétion acide. L'évolution vers le cancer gastrique est associée à une pangastrite et à une hyposécrétion acide.

Objectifs de la recherche d'*H. pylori*

- Afin de l'éradiquer, mettre en évidence une infection chronique à *H. pylori* chez un patient souffrant d'un ulcère gastrique ou duodénal ou d'une gastrite chronique ou porteur d'un lymphome MALT à localisation gastrique (lymphome rare mais susceptible de régresser après traitement anti-*H. pylori*) ou suivi pour cancer gastrique.
- Rechercher pour l'éradiquer une infection à *H. pylori* avant un traitement prolongé par un AINS.

Méthodes directes

Elles mettent en évidence *H. pylori* dans les biopsies antrales et fondiques prélevées au cours de l'endoscopie ayant permis le diagnostic d'ulcère, de gastrite ou de lymphome.

Examen direct

L'examen histologique après coloration argentique montre à fort grossissement les bactéries spiralées et flagellées caractéristiques (mais non spécifiques).

Culture

La culture des bactéries à partir des biopsies broyées n'est réalisée que dans des laboratoires spécialisés. Un transport rapide au laboratoire dans un milieu spécifique (*Portagerm pylori*®) ou en carboglace est nécessaire. La bactérie pousse en 3 ou 4 jours. Elle est identifiée grâce à ses enzymes. La culture permet de déterminer sa sensibilité à tous les antibiotiques (intérêt en cas d'échec thérapeutique).

Amplification génique

La PCR (plusieurs techniques) sur biopsies est plus simple ; elle a une excellente sensibilité. Elle permet de déterminer les mutations de résistance à la clarithromycine (20 % des cas) et à la lexofloxacine.

Méthodes indirectes

Elles sont de deux types, réalisables dans tout laboratoire : le test respiratoire à l'urée marquée au ^{13}C et la sérologie.

Test respiratoire à l'urée marquée (TRU)

Ce test repose sur l'activité uréasique d'*H. pylori*. Il consiste à faire ingérer au patient, dans un peu de liquide, de l'urée marquée au ^{13}C — un isotope stable, non radioactif, utilisable sans autorisation spéciale — puis, 30 minutes après la prise d'urée, à détecter dans l'air expiré le CO_2 marqué résultant de l'hydrolyse de l'urée en ammoniac et gaz carbonique par les bactéries.

Sérologie

Des tests en ELISA reconnaissent la réponse anticorps (de classe IgG) à l'infection. Il n'est pas recommandé de se contenter d'une sérologie sans gastroscopie chez un patient douloureux ou dyspeptique. La sérologie, méthode facile et de faible coût, a un gros inconvénient : elle ne permet pas de contrôler l'éradication car les IgG persistent de titre inchangé après le traitement.

Suivi du traitement

Le traitement consiste en une association d'amoxicilline (2 g par jour) et d'un inhibiteur de la pompe à protons (IPP) à double dose pendant 5 jours suivie d'une association clarithromycine (1 g par jour), métronidazole et IPP pendant 5 jours.

L'éradication est obtenue dans 80 à 90 % des cas. Elle est contrôlée 4 semaines après l'arrêt des antibiotiques, 2 semaines après l'arrêt des IPP,

par un test respiratoire au ^{13}C . Il est également possible de rechercher les antigènes d'*H. pylori* dans les selles au moyen d'anticorps monoclonaux au cas où le TRU ne serait pas réalisable.

Des tests de résistance aux antibiotiques sont indiqués en cas d'échec.

En cas d'ulcère gastrique, une fibroscopie de contrôle est généralement pratiquée 4 semaines après le traitement.

Le kit nécessaire au test respiratoire à l'urée (Heli-kit® ou *Helicobacter test* INFAI®) est vendu en pharmacie. Le patient l'achète et se présente ensuite au laboratoire.

Hématocrite

L'hématocrite est la proportion de globules rouges contenus dans le sang par rapport au volume sanguin total. Sa mesure fait partie de l'hémo-gramme. Il est calculé par les automates réalisant cet examen.

Valeurs usuelles

- ▶ Chez l'homme : 0,40 à 0,54.
- ▶ Chez la femme : 0,37 à 0,47.

Clinique

Une baisse de l'hématocrite est signe d'anémie ou d'hyperhydratation extracellulaire.

Une augmentation de l'hématocrite signifie une production excessive de cellules sanguines, ou une déshydratation extracellulaire.

Polyglobulies

Une polyglobulie se définit par l'augmentation du volume total occupé par les globules rouges et se traduit donc par une élévation de l'hématocrite au-delà des valeurs usuelles. Elle est toujours due à un excès de production médullaire soit primitif soit secondaire (à une anoxie ou à une hypersécrétion d'érythropoïétine).

Polyglobulies secondaires

Elles reconnaissent deux grandes causes : l'anoxie et l'hypersécrétion pathologique d'érythropoïétine (EPO).

Des polyglobulies par anoxie s'observent chez l'insuffisant respiratoire chronique, le tabagique, et au cours de certaines cardiopathies avec shunt droit-gauche.

L'hypersécrétion d'érythropoïétine est le fait de tumeurs, malignes comme l'hémangiome du cervelet, l'épithélioma à cellules claires du rein, le carcinome hépatocellulaire, ou bénignes comme les kystes rénaux, les fibromes utérins.

Chez le sportif, l'hématocrite est utilisé pour détecter les dopages à l'EPO.

Polyglobulie primitive (maladie de Vaquez)

La maladie de Vaquez est une prolifération myéloïde clonale primitive, prédominant sur la lignée érythrocytaire, due à une mutation dans les cellules souches hématopoïétiques du gène de la tyrosine kinase JAK2.

Survenant généralement après 55 ans, plus fréquente chez la femme, souvent découverte d'examen systématique, elle se révèle parfois par une érythrose faciale, un prurit s'accroissant au contact de l'eau chaude, des signes d'hyperviscosité sanguine (vertiges, troubles visuels, acouphènes, érythromélagies), des thromboses. À l'examen, il est fréquent de constater une splénomégalie (qui manque dans les polyglobulies secondaires).

Portrait biologique de la maladie de Vaquez :

- l'hémogramme montre une augmentation proportionnelle de l'hématocrite, des hématies et de l'hémoglobine :
 - l'hématocrite est > 48 % chez la femme ou > 52 % chez l'homme ;
 - l'hémoglobine est > 16 g/dl chez la femme ou > 18 g/dl chez l'homme.
- et, dans 2/3 des cas, on observe :
 - une hyperleucocytose à PNN de l'ordre de 15 à 20 G/L ;
 - une thrombocytose importante pouvant dépasser 1 000 G/L ;
- la VS est très diminuée < 2 mm.

Dans 95 % des cas, une mutation du gène de la Janus kinase, ou mutation *JAK2* (V617F), est présente dans les cellules sanguines. Recherchée en même temps qu'un dosage de l'érythropoïétine, elle contribue grandement au diagnostic (cf. *infra*, critères OMS).

Lorsque la mutation *JAK2* est absente le diagnostic est porté après élimination des principales causes de polyglobulie secondaire :

- par la mesure isotopique du volume globulaire (qui est > 36 mL/kg chez l'homme, > 32 mL/kg chez la femme, montrant ainsi qu'il s'agit d'une polyglobulie vraie) ;
- le dosage des gaz du sang qui permet d'éliminer une hypoxie (séjour en altitude, BPCO) ;
- la pratique d'une échographie abdominale afin d'écartier un cancer du rein, du foie, une tumeur utérine.

Il est confirmé par :

- un dosage de l'EPO, normal ou bas ;
- une hyperplasie des trois lignées myéloïdes à la biopsie médullaire ;
- l'existence d'une « pousse spontanée » (sans adjonction d'EPO) des progéniteurs érythroïdes sur une culture de cellules sanguines ou médullaires (examen difficile et coûteux).

Les thromboses veineuses (syndrome de Budd-Chiari ++) et artérielles sont la principale complication de cette maladie qui évolue en une ou deux décennies vers la splénomégalie myéloïde ou la leucémie aiguë.

Critères OMS 2008 de la maladie de Vaquez

(*Classification and diagnosis of myeloproliferative neoplasms, WHO 2008.*)

- Critères majeurs :
 - augmentation de l'hémoglobine et/ou de l'hématocrite à l'hémogramme ;
 - présence de la mutation *JAK2*.
- Critères mineurs :
 - EPO sanguine basse ;
 - pousse spontanée des progéniteurs érythroïdes ;
 - hyperplasie des lignées myéloïdes à la biopsie ostéomédullaire.
- Le diagnostic est acquis si :
 - deux critères majeurs et un critère mineur ;
 - ou un critère majeur et deux critères mineurs.

Hémoculture

Pratiquée chez tout patient présentant des signes évocateurs de septicémie, d'endocardite ou d'infection grave, l'hémoculture se donne pour objet la recherche de bactéries dans le sang.

Pour avoir quelques chances de succès, les hémocultures doivent être faites au début de la maladie, lors d'un pic fébrile avant tout traitement antibiotique.

Précautions de prélèvement

Après désinfection cutanée à base d'alcool et d'iode, prélèvement par ponction veineuse directe d'une veine périphérique, éventuellement d'une chambre implantable ou dans une voie veineuse centrale (associer alors une ponction veineuse périphérique). Éviter de prélever dans un cathéter.

Les performances d'une hémoculture dépendent largement du volume de sang prélevé. Il est recommandé de prélever au moins 10 mL de sang (entre 10 et 30 mL) chez l'adulte, 5 mL chez l'enfant, 2 mL chez le nouveau-né.

Il n'existe pas de consensus sur le nombre d'hémocultures à pratiquer. Trois hémocultures à 30 minutes d'intervalle semblent suffisantes chez l'adulte. Après un premier train d'hémocultures, celles-ci ne sont répétées (éventuellement sur des milieux contenant des résines adsorbant les antibiotiques) que si la fièvre reprend après une apyrexie de plus de 48 heures ou si une nouvelle localisation infectieuse est détectée.

Le sang est recueilli dans deux flacons, aérobie et anaérobie.

Technique

Dans les laboratoires ne disposant pas d'automates d'hémoculture, les flacons, conservés à l'étuve à 37 °C, sont examinés chaque jour. Des repiquages sur des milieux choisis en fonction des données cliniques et des résultats d'un premier examen au microscope après coloration de Gram permettent ensuite l'identification du germe.

Les automates d'hémocultures (type Bactec® ou BactAlert®), qui utilisent des flacons contenant des milieux de culture polyvalents et assurent une agitation continue des flacons ainsi qu'une lecture automatique toutes les 10 minutes fondée sur la mesure du CO₂ produit par le métabolisme bactérien, permettent des réponses plus rapides et plus fiables.

La plupart des hémocultures poussent en moins de 48 heures (coques, bacilles Gram-négatif). Après 7 jours (5 jours avec un automate), il est possible de rendre un résultat négatif, sauf en cas de recherche de germe à croissance lente (brucelles, légionelles, levures) ou de suspicion d'endocardite (dans ce dernier cas, attendre 3 semaines).

Résultats

Une seule hémoculture positive suffit à porter le diagnostic de bactériémie s'il s'agit d'un germe pathogène strict. Les germes le plus fréquemment isolés sont les staphylocoques (*S. aureus*, *S. epidermidis* et à coagulase négative), les streptocoques et entérocoques, les colibacilles. *Pseudomonas*, klebsielles, anaérobies et levures sont moins fréquemment rencontrés.

Certaines bactéries comme *Staphylococcus epidermidis*, les corynébactéries, *Micrococcus spp.*, *Bacillus sp.*, peuvent contaminer les hémocultures. Si plusieurs hémocultures sont positives à l'un de ces germes mais non toutes, il s'agit d'une souillure.

Chez la femme enceinte, toute fièvre inexplicée, même isolée sans aucun autre signe doit évoquer une listériose dont les conséquences peuvent être sévères (mort fœtale, prématurité) et impose une hémoculture ainsi qu'un traitement probabiliste immédiat.

Lorsque toutes les hémocultures sont négatives, le diagnostic de septicémie est peu probable mais ne peut être totalement écarté car les causes d'échec sont nombreuses : traitement antibiotique préalable, ensemencement par une quantité de sang inadéquate, faible relargage des germes dans le sang circulant.

Hémoglobine (Hb)

L'hémoglobine, qui donne au sang sa couleur rouge, est une protéine ayant la propriété de fixer, transporter et délivrer l'oxygène indispensable à la vie.

Elle est constituée de deux globines α et de deux globines β liées entre elles et renfermant chacune un hème contenant du fer.

Valeurs usuelles

- ▶ Homme : 13 à 18 g/dL.
- ▶ Femme : 12 à 16 g/dL.
- ▶ Femme enceinte (début 2^e trimestre) : 10,5 à 14 g/dL.
- ▶ Enfant de plus de 2 ans : 12 à 16 g/dL.
- ▶ Nouveau-né : 14 à 20 g/dL.

Clinique

Anémies

Une anémie se définit par une baisse de l'hémoglobine au-dessous de 14 g/dL chez le nouveau-né, 13 g/dL chez l'homme, 12 g/dL chez la femme et l'enfant, 10,5 g/dL chez la femme enceinte de plus de 3 mois.

Une anémie peut être, selon le volume des globules rouges, microcytaire (VGM < 80 fL), macrocytaire (VGM > 100 fL) ou normocytaire (VGM entre 85 et 95 fL). Elle est « régénérative » lorsque la moelle osseuse est capable de la compenser (réticulocytes > 150 G/L) ou « arégénérative » (réticulocytes < 100 G/L) dans le cas contraire.

Les principales causes d'anémies sont les carences (en fer, en folates, en vitamine B12), les excès de destruction (hémolyses), les défauts de production (insuffisances médullaires).

Polyglobulies

L'hémoglobine est augmentée dans les polyglobulies. Toutefois, le diagnostic de polyglobulie est porté moins sur le chiffre de l'hémoglobine que sur une augmentation de l'hématocrite supérieur à 47 % chez la femme, à 54 % chez l'homme.

« Une anémie s'évalue sur l'hémoglobine, une polyglobulie sur l'hématocrite. »

On distingue les polyglobulies primitives, ou maladies de Vaquez, les plus rares (*voir* Fiche « Hématocrite »), et les polyglobulies secondaires dont la plus fréquente reste la polyglobulie du fumeur.

Hémoglobine (diagnostic des anémies)

On appelle anémie une diminution de la masse de l'hémoglobine circulante. L'anémie est une situation fréquente. Elle se révèle parfois par de la fatigue, un essoufflement, des vertiges, une accélération du pouls, une pâleur des muqueuses buccales et conjonctivales. Souvent (surtout lorsqu'elle se constitue lentement), elle reste bien tolérée et n'est détectée que par la prescription systématique d'une numération-formule sanguin (hémogramme).

Anémie

Une anémie se définit par une baisse de l'hémoglobine :

- ▶ au-dessous de 14 g/dL chez le nouveau-né ;
- ▶ au-dessous de 13 g/dL chez l'homme ;
- ▶ au-dessous de 12 g/dL chez la femme et l'enfant ;
- ▶ au-dessous de 10,5 g/dL chez la femme enceinte de plus de 3 mois.

(Chez le sujet âgé il est possible d'admettre des valeurs plus faibles 12 g/dl chez l'homme, 11,5 g/dl chez la femme.)

Une anémie est :

- ▶ macrocytaire lorsque le VGM excède 100 fL ;
- ▶ microcytaire lorsqu'il est inférieur à 80 fL (70 fL avant l'âge de 2 ans) ;
- ▶ normocytaire lorsque le VGM s'inscrit entre 85 et 95 fL.

Une anémie est qualifiée de :

- ▶ régénérative lorsque la moelle osseuse est capable de la compenser (réticulocytes > 150 G/L) ;
- ▶ arégénérative dans le cas contraire (réticulocytes < 80 G/L).

Il y a trois catégories d'anémies : les anémies microcytaires, les anémies régénératives, les anémies non microcytaires non régénératives. :

- lorsque l'anémie est microcytaire, le diagnostic est orienté par les marqueurs du cycle du fer ;
- lorsqu'elle est régénérative, elle évoque avant tout une anémie hémolytique et le test de Coombs est l'examen principal ;
- si elle est arégénérative, un myélogramme est souvent nécessaire.

Anémies microcytaires (VGM < 80 fL chez l'adulte)

Les anémies microcytaires reconnaissent trois causes : la carence martiale, l'inflammation, les thalassémies.

Anémies microcytaires avec fer sérique bas < 10 $\mu\text{mol/L}$

Carence martiale

Une anémie microcytaire avec fer sérique bas évoque avant tout une carence martiale. En cas de carence martiale, la synthèse hépatique de la transferrine (la protéine de transport du fer) augmente : la capacité totale de fixation de la transferrine (CTFT) est élevée > 70 $\mu\text{mol/L}$. Le coefficient de saturation de la transferrine (CSTf) est bas. La ferritine (qui est la protéine de mise en réserve du fer) est basse, < 10 $\mu\text{g/L}$.

La cause habituelle de la carence martiale (90 % des cas) est l'hémorragie distillante, cliniquement inaperçue, digestive dans les deux sexes, génitale chez la femme jeune (voir Fiche « Fer sérique »).

Inflammation

Au cours des états inflammatoires prolongés, qu'il s'agisse de rhumatismes inflammatoires, de maladies auto-immunes, d'angéites ou de cancers, une anémie est fréquente, par déviation du fer vers les macrophages, ce qui diminue la quantité de fer délivrée aux érythroblastes. D'abord normocytaire, elle est ensuite microcytaire.

L'inflammation diminue la synthèse hépatique de la transferrine. La CTFT est basse < 50 $\mu\text{mol/L}$. Le coefficient de saturation (CSTf) est normal. La ferritine est normale ou augmentée > 800 $\mu\text{g/L}$ (voir Fiche « Fer sérique »).

Anémies microcytaires avec fer sérique normal

Une anémie microcytaire avec un bilan ferrique normal invite à rechercher une thalassémie (ou une hémoglobine anormale HbC, E, Lepore) :

- chez l'adulte originaire du bassin méditerranéen, une bêta-thalassémie hétérozygote se manifestant par une microcytose (65 à 70 fL) avec hémoglobine peu diminuée (10-12 g/dL) et une « pseudoglobulie » microcytaire (nombre de GR élevé malgré l'anémie avec GR de 6 à 7 $\times 10^9/L$). L'électrophorèse de l'hémoglobine montre une augmentation modérée de l'hémoglobine A2 (> 3,5 %) et, dans un tiers des cas, une hémoglobine F augmentée ;
- chez l'adulte originaire d'Afrique au sud du Sahara, d'Asie du Sud-Est ou de Chine, une alphas-thalassémie hétérozygote se traduisant par une microcytose (65 à 70 fL) avec une anémie très modérée. L'électrophorèse de l'hémoglobine est normale.

À retenir

- Anémie inflammatoire :
 - syndrome inflammatoire ;
 - CTFT bas ;
 - fer sérique bas ;
 - ferritine augmentée.
- Anémie par carence martiale :
 - hypochromie ;
 - CTFT augmenté ;
 - fer sérique bas ;
 - ferritine diminuée.
- Thalassémie :
 - normosidérémie ;
 - faire électrophorèse de l'hémoglobine.

Anémies régénératives (réticulocytes supérieurs à 150 g/L)

Il y a deux causes d'anémie régénérative : l'hémorragie aiguë et l'hémolyse.

Saignements et réparations d'anémie

Une anémie régénérative survient 48 heures après les saignements aigus qui sont facilement reconnus s'ils sont extériorisés, plus difficilement lorsqu'ils restent occultes.

Une réticulocytose accompagne également la réparation d'une anémie traitée (transfusion, perfusion d'érythropoïétine, injection de vitamine B12, etc.) ou les sorties de chimiothérapies. L'anémie peut être normocytaire ou, si elle est très régénérative, macrocytaire.

Anémies hémolytiques

En dehors de ces deux cas, suites d'une hémorragie aiguë ou réparation d'une anémie, l'anémie régénérative est une anémie hémolytique. Une anémie hémolytique se reconnaît à l'élévation de la bilirubine non conjuguée (hémolyse tissulaire), à la baisse de l'haptoglobine (hémolyse intravasculaire) et l'augmentation des LDH (témoin de la gravité).

Anémies hémolytiques de causes évidentes

De nombreuses hémolyses surviennent dans un contexte clinique aigu, évocateur : septicémie, paludisme, morsure de serpent, intoxication aiguë professionnelle ou alimentaire (champignons), ou encore : maladie hémolytique du nouveau-né liée à l'immunisation d'une mère Rhésus négatif contre des

hématies fœtales Rhésus positif (*voir* Fiche « Recherche d'anticorps irréguliers antiérythrocytaires, recherche d'agglutinines irrégulières (RAI) »).

Hormis ces situations cliniques évidentes, le diagnostic d'une hémolyse repose sur le test de Coombs direct, examen clé (*voir* Fiche « Coombs (test de -) ») qui permet de reconnaître les anémies hémolytiques immunes.

Anémies hémolytiques auto-immunes

Les anémies hémolytiques à anticorps « chauds » de classe IgG, révélées par un test de Coombs de type IgG ou IgG + complément sont les plus fréquentes (75 %) :

- une fois sur deux, elles sont secondaires à une maladie auto-immune systémique (lupus notamment) ou d'organes (thyroïdite, hépatite auto-immune) chez le sujet jeune, à une prolifération lymphocytaire B de bas grade (lymphome, leucémie lymphoïde chronique, maladie de Waldenström) chez le sujet de plus de 60 ans ;
- l'autre moitié reste idiopathique.

Les anémies hémolytiques à anticorps « froids » de classe IgM sont recherchées lorsque le test de Coombs est de type complément isolé :

- elles peuvent être aiguës, survenant chez l'enfant au décours d'infections virales (rougeole, primo-infection à EBV ou à CMV, infection rhino-pharyngée), chez l'adulte après une pneumonie à mycoplasme ; elles sont alors peu marquées, souvent asymptomatiques, d'évolution transitoire favorable ;
- Elles peuvent être chroniques survenant chez l'adulte de plus de 60 ans et décrites sous le nom de « maladie des agglutinines froides » (*voir* Fiches « Agglutinines froides » et « Coombs (test de -) »).

Les anémies à anticorps de type complément isolé font rechercher en priorité un médicament immuno-allergisant (*voir* Fiche « Coombs (test de -) »).

Anémie hémolytique auto-immune (AHA) = anémie régénérative avec augmentation de la bilirubine non conjuguée, des LDH et test de Coombs positif :

- à anticorps chauds (70 % des cas), elle s'observe :
 - chez le jeune dans le cadre d'une maladie auto-immune ;
 - chez l'homme de plus de 60 ans dans le cadre d'une prolifération B ;
- à anticorps froids, elle s'observe :
 - chez l'enfant lors d'une infection virale ;
 - chez l'homme de plus de 60 ans dans le cadre d'une « maladie des agglutinines froides » au cours d'une prolifération B.

Anémies hémolytiques non immunes

Si le test de Coombs est négatif, l'hémolyse est due à :

- une enzymopathie, notamment un déficit en G6PD, à évoquer chez un patient du pourtour de la Méditerranée, d'Afrique ou d'Asie (*voir* Fiche « Glucose-6-phosphate déshydrogénase érythrocytaire ») ;

- une hémoglobinopathie : dans les populations noires, drépanocytose homozygote avec à l'électrophorèse de l'hémoglobine un taux élevé d'hémoglobine S, dans les populations du pourtour de la Méditerranée, thalassémie hétérozygote avec à l'électrophorèse une augmentation de l'HbF (*voir* Fiche « Hémoglobine (électrophorèse de l'–) ») ;
- une microsphérocytose de Minkowski et Chauffard (évoquée peu après la naissance dans un contexte familial), une elliptocytose (rare en Europe), une schizocytose (érythrocytes fragmentés) secondaire à une prothèse valvulaire, un cancer métastaté (examiner le frottis sanguin).

Anémies non microcytaires non régénératives

Les anémies arégénératives ou centrales ou médullaires s'observent lorsque la moelle ne fonctionne pas : faute de substrats (folates, vitamine B12, etc.), d'érythropoïétine (EPO), ou lorsque les cellules médullaires sont incompetentes ou trop peu nombreuses.

Insuffisances de substrats ou d'érythropoïétine

Le contexte clinique des anémies arégénératives du premier groupe est souvent évident :

- anémie au cours d'une insuffisance rénale chronique (constante et due à une insuffisance de production rénale d'érythropoïétine) ;
- anémie de l'insuffisance hypophysaire (par déficit thyroïdienne) ou de l'insuffisance thyroïdienne.

Ces causes écartées, le dosage des folates et de la vitamine B12 permet de reconnaître :

- une carence en folates chez le sujet âgé ou l'alcoolique (*voir* Fiche « Folates ») ;
- une maladie de Biermer, gastrite atrophique auto-immune responsable d'une anémie très macrocytaire (VGM > 110 fL), avec neutropénie, thrombopénie, présence d'anticorps anti-facteur intrinsèque dans le sérum, vitamine B12 effondrée dans le sang ;
- un syndrome de non-dissociation de la vitamine B12, favorisé par une gastrite atrophique, la prise de metformine ou d'un inhibiteur de la pompe à protons.

En l'absence des causes précédentes, il faut faire un **myélogramme** qui permettra de reconnaître syndromes myéloprolifératifs, myélodysplasies et aplasies médullaires.

Syndromes myélo- ou lymphoprolifératifs (la moelle est hypercellulaire)

Les anémies survenant dans le cadre des hémopathies malignes sont normocytaires arégénératives. L'examen objective un syndrome tumoral ou hémorragique dans un contexte de fièvre, d'altération de l'état général, de douleurs osseuses.

Lorsque la blastose est $> 20\%$ (critère OMS), le myélogramme fait le diagnostic de leucémie aiguë :

- leucémie aiguë myéloblastique chez l'adulte de plus de 60 ans avec des blastes contenant des bâtonnets azurophiles (corps d'Auer) et en cytochimie une activité myéloperoxydase (MPO⁺) et estérase (EST⁺) ;
- leucémie lymphoblastique de l'enfant avec des blastes de petite taille au cytoplasme peu abondant sans corps d'Auer, à la cytochimie négative.

Ailleurs, le myélogramme met en évidence :

- un envahissement médullaire par un lymphome agressif ou les métastases d'un cancer ;
- un myélome (plasmocytose $> 10\%$).

Myélodysplasies (la cellularité est normale mais l'hématopoïèse est inefficace)

Si, chez un adulte de plus de 50-60 ans, l'anémie normo- ou macrocytaire arégénérative s'accompagne d'une moelle riche et bloquée, il s'agit d'une myélodysplasie (anciennement « anémie réfractaire »). Il faut compter le nombre de blastes, celui des sidéroblastes après coloration de Perls, faire un caryotype et/ou une FISH.

L'anémie peut alors être classée dans l'une des catégories de la classification OMS 2001-2008 :

- anémie réfractaire (AR) ;
- anémie réfractaire avec sidéroblastes en couronne (ARS) ;
- cytopénie réfractaire avec dysplasie multilignée (CRDM) ;
- cytopénie réfractaire avec dysplasie multilignée et sidéroblastes en couronne (CRM + RS) ;
- anémie réfractaire avec excès de blastes (AREB 1 et 2) ;
- syndrome myélodysplasique avec délétion 5q isolée ;
- syndrome myélodysplasique inclassable.

Le pronostic d'une myélodysplasie se juge sur trois critères :

- le pourcentage de blastes : plus il est élevé plus il est mauvais ;
- les anomalies du caryotype : une délétion du bras q dans un ou plusieurs chromosomes (5, 7, 20) est de mauvais pronostic ;
- le nombre de lignées concernées : plus elles sont nombreuses, plus médiocre est le pronostic.

Aplasies (la moelle est pauvre)

Lorsque l'anémie est normocytaire, la moelle pauvre ou déserte, le diagnostic d'aplasie médullaire toxique ou idiopathique est le plus probable. Mais si un prélèvement pauvre traduit d'ordinaire une aplasie, il peut aussi être dû à une myélofibrose ou une dilution lors de la réalisation du myélogramme. Aussi est-ce la biopsie médullaire qui permet de confirmer le diagnostic d'aplasie, en montrant l'absence d'envahissement médullaire, de myélofibrose.

À retenir

- Le diagnostic d'anémie repose sur la valeur de l'hémoglobine.
- Deux examens sont essentiels : le VGM et les réticulocytes.
- Les anémies microcytaires ont trois causes : la carence martiale, l'inflammation, les thalassémies. N'oubliez pas les thalassémies !
- Les anémies fortement régénératives en ont deux : l'hémorragie et l'hémolyse.
- Les anémies hémolytiques corpusculaires sont constitutionnelles : par anomalie de la membrane (sphérocytose), enzymatique (G6PD), de l'hémoglobine (drépanocytose, thalassémies).
- Les anémies hémolytiques extracorporelles sont immunes, plus rarement mécaniques, infectieuse (paludisme), toxiques.
- Une anémie arégénérative requiert un myélogramme mais seulement après avoir écarté :
 - une inflammation chronique ;
 - une insuffisance rénale chronique ;
 - une insuffisance thyroïdienne ou hypophysaire ;
 - un déficit en folates et/ou en vitamine B12.

Hémoglobine

(étude de l'électrophorèse de l'—)

L'hémoglobine est constituée d'une protéine incolore la globine faite de deux paires de chaînes d'acides aminés et d'un composé rouge contenant du fer : l'hème.

Les quatre chaînes de globine peuvent être :

- des chaînes α à 141 acides aminés ;
- des chaînes β , γ , δ à 146 acides aminés.

L'hémoglobine normale de l'adulte est l'hémoglobine A : $\alpha_2\beta_2$.

L'hémoglobine fœtale est l'hémoglobine F : $\alpha_2\delta_2$.

Plusieurs affections constitutionnelles — parfois graves — résultent d'une mutation de gènes de la globine ou d'un défaut de synthèse plus ou moins étendu d'une chaîne de la globine.

La méthode de référence pour le diagnostic de ces hémoglobinopathies est l'isoélectrofocalisation (IEF), dans laquelle les hémoglobines sont séparées en fonction de leur point isoélectrique. L'IEF est complétée par une électrophorèse en citrate d'agar à pH acide et, éventuellement, par un test de solubilité (test d'Itano) mettant en évidence la polymérisation de l'HbS *in vitro*. La quantification des différentes fractions de l'Hb se fait par chromatographie en phase liquide à haute performance (CLHP). Ces quatre techniques sont regroupées sous le nom d'« étude de l'hémoglobine ».

Objectifs de l'examen

- Reconnaître une drépanocytose ou une thalassémie.
- Une étude de l'hémoglobine est notamment indiquée :
 - devant une anémie microcytaire à fer sérique normal ;
 - lorsque des drépanocytes ont été repérés sur un frottis sanguin.

Précautions de prélèvement

L'étude de l'hémoglobine doit être pratiquée à distance d'une transfusion (3 mois) et selon les recommandations de la Société française de biologie clinique (SFBC).

Valeurs usuelles

Il y a trois hémoglobines normales : l'hémoglobine adulte A, l'hémoglobine A2, l'hémoglobine fœtale (F).

Chez l'adulte

- ▶ HbA ($\alpha_2\beta_2$) : 97 à 98 % ;
- ▶ HbA2 ($\alpha_2\delta_2$) : 2 % ;
- ▶ HbF ($\alpha_2\gamma_2$) : < 1 %.

Chez le nouveau-né

Il y a 50 à 80 % d'HbF, qui sera progressivement remplacée par l'HbA au cours de la première année (à la fin de la première année, HbF < 10 % ; à 2 ans, HbF < 2 %).

Hémoglobinoses (anomalies de la structure de la globine)

Ces anémies se reconnaissent à la présence en électrophorèse d'une hémoglobine anormale (HbS dans la drépanocytose, HbC dans l'hémoglobinose C).

Drépanocytose (hémoglobinose S)

La drépanocytose est très répandue dans le monde : elle est fréquente en Afrique au sud du Sahara, aux Antilles, chez les Afro-Américains, en Inde. C'est en France la principale hémoglobinopathie rencontrée en pratique médicale.

Biologie

Elle est due à une mutation du gène des chaînes β de la globine entraînant la formation d'une hémoglobine mutée l'hémoglobine S (HbS) peu affine pour l'oxygène. L'hémoglobine S, à l'état désoxygéné, se polymérise dans le globule rouge, ce qui déforme les hématies en faucille (drépanocytes), les fragilise (d'où l'anémie) et les rigidifie (d'où des accidents vaso-occlusifs et une asplénie fonctionnelle). La maladie est transmise selon le mode récessif autosomique.

La maladie s'exprime lorsque deux allèles anormaux du gène de la β -globine sont présents. La drépanocytose homozygote HbSS, la plus grave, est la forme la plus fréquente des formes symptomatiques (70 % des cas) ; l'hémoglobinose hétérozygote HbS/HbC vient ensuite (25 % des cas) ; la thalassodrépanocytose (5 % des cas) est due à un gène codant l'hémoglobine S et un gène pour la bêta-thalassémie.

À l'isoélectrofocalisation de l'hémoglobine complétée par une électrophorèse à pH acide, l'hémoglobine A est absente, le taux d'hémoglobine A2 est normal, l'hémoglobine S est majoritaire (80 à 90 % d'hémoglobine S, en tout cas plus de 50 %), l'hémoglobine F est en proportion variable (de 5 à 20 % — son taux influence la fréquence des crises). Le test d'Itano met en évidence la faible solubilité de l'hémoglobine S qui précipite en présence de dithionite de sodium.

La chromatographie liquide haute performance (CLHP) permet d'identifier avec précision l'homozygotie pour l'HbS, l'hétérozygotie composite pour l'HbS et l'HbC (HbSC), l'hétérozygotie composite pour l'HbS et la bêta-thalassémie.

Clinique

La drépanocytose homozygote (SS) se révèle dès l'enfance par des crises drépanocytaires abdominales douloureuses, des crises de séquestration splénique, des thromboses viscérales ou osseuses, des infections à germes encapsulés, des hémolyses. C'est une maladie grave.

Les patients hétérozygotes SC (nombreux aux Antilles) ou S/β^0 -thalassémie ou S/β^+ -thalassémie ont une anémie hémolytique chronique avec une hémoglobine au voisinage de 8 g/dL. Leur croissance, leur scolarité, leurs activités professionnelles sont généralement normales. Mais ils sont exposés à des crises vaso-occlusives, douloureuses abdominales, ostéoarticulaires (nécrose aseptique de la hanche), cérébrales (AVC, occlusion de l'artère centrale de la rétine) ou des corps caverneux (priapisme), à des infections à germes encapsulés (asplénie).

Les patients hétérozygotes (AS) associant HbS et HbA sont asymptomatiques — ce sont des porteurs sains — et, comme ils ont suffisamment d'HbA, n'ont pas d'anémie sauf en cas d'hypoxie (anesthésie, voyage en avion non pressurisé). Leur dépistage est indispensable au conseil génétique.

Le diagnostic anténatal de la drépanocytose est assuré par PCR en temps réel avec des sondes d'hybridation permettant la recherche conjointe des mutations βS et βC .

Autres hémoglobinoses

L'hémoglobinoses C qui s'observe en Afrique de l'Ouest est dix fois plus rare que la drépanocytose. Asymptomatique chez l'hétérozygote, elle se traduit, chez l'homozygote, par une hémolyse modérée et une splénomégalie. L'HbC migre plus lentement que la S en gel d'agar à pH acide.

L'hémoglobinoses E (Cambodge, Laos, Thaïlande) donne un tableau de thalassémie mineure chez l'homozygote une microcytose asymptomatique chez l'hétérozygote. L'HbE migre quasiment comme la C.

Thalassémies (défauts de synthèse d'une des chaînes de la globine)

Les thalassémies sont des maladies constitutionnelles de l'hémoglobine caractérisées par un défaut de synthèse des chaînes de la globine. Elles comprennent les alphathalassémies, où la production de la chaîne α de la globine est insuffisante, et les bêthalassémies dues à un défaut de synthèse de la chaîne β .

Bêthalassémies (défaut de synthèse des chaînes β)

Chaque chaîne β de la globine est codée par un seul gène présent sur le chromosome 11 (soit deux exemplaires).

Les bêthalthalassémies sont fréquentes dans le bassin méditerranéen, aux Antilles, dans l'Afrique de l'Ouest. Les formes homozygotes se caractérisent par une augmentation de l'hémoglobine F ; les formes hétérozygotes par l'augmentation de l'hémoglobine A2.

Formes homozygotes

Les formes homozygotes (deux gènes atteints) sont graves, réalisant la maladie de Cooley qui débute à la fin de la première année, quand la synthèse de chaînes β de l'hémoglobine adulte remplace les chaînes γ de l'hémoglobine fœtale. Elle évolue vers la mort avant la cinquième année en l'absence de traitement et vers la vingtième année avec des transfusions suffisantes.

Le nourrisson pâle et subictérique a un visage mongoloïde, une grosse rate, un aspect en poil de brosse des os du crâne à la radiographie.

L'anémie microcytaire, hypochrome, hypersidérémique est sévère. À l'électrophorèse, l'hémoglobine F est présente en grande quantité (30 à 90 %). L'HbA est absente dans les β^0 -thalassémie (déficit total en chaînes β), présente mais diminuée (5 à 50 %) dans les β^+ -thalassémies (déficit partiel).

Formes hétérozygotes

Les formes hétérozygotes (un seul gène atteint) sont asymptomatiques, découvertes à l'occasion d'une NFS qui montre soit une anémie modérée (100 à 130 g/L) microcytaire hypochrome hypersidérémique, soit une « pseudoglobulie » microcytaire où le nombre des globules rouges est augmenté et l'hémoglobine normale.

Le diagnostic est porté sur l'électrophorèse de l'hémoglobine qui montre une augmentation de l'HbA2, deux fois plus élevée que la normale (entre 4 et 8 % au lieu de 2 à 3,3 %). La formation d'hémoglobine A2 est due au remplacement des chaînes β déficientes par des chaînes δ (l'HbA2 est une hémoglobine $\alpha\delta\delta$).

Alphathalassémies (défaut de synthèse des chaînes α)

La chaîne α -globine est codée par un gène présent en deux exemplaires sur chaque chromosome 16. Les gènes codant les chaînes α sont donc au nombre de quatre. La traduction clinique des alphathalassémies est différente selon le nombre de gènes α défectueux :

- la délétion des quatre gènes est incompatible avec la vie ;
- l'altération de trois gènes sur quatre est responsable d'une hémoglobinose H en Asie du Sud-Est et en Chine. L'anémie microcytaire et hypochrome est plus ou moins sévère. L'hémoglobine H est visible dans les hématies sous forme de précipités en mottes après coloration au bleu de crésyl brillant (corps de Heinz). L'hémoglobine H varie entre 3 et 30 % (elle est instable ; demander au laboratoire de la rechercher dans des conditions ad hoc car elle peut avoir précipité avant la migration électrophorétique) ;

- les thalassémies mineures, ou trait α -thalassémique, très répandues en Afrique noire et en Asie, sont dues à une anomalie de deux gènes. Elles sont asymptomatiques ou, dans les cas les plus sévères, entraînent une anémie microcytaire hypersidérémique bien supportée. Le déficit des chaînes α reste modéré et affecte toutes les fractions A, A2, F, de sorte que l'électrophorèse de l'hémoglobine est normale. En médecine du sport, la thalassémie mineure est systématiquement recherchée chez les athlètes car elle perturbe légèrement la distribution de l'oxygène et peut être responsable de moindres performances dans les disciplines d'endurance ;
- la délétion d'un seul gène est silencieuse.

Hémoglobine glyquée (HbA1c, glycohémoglobine)

Le glucose plasmatique se fixe sur toutes les protéines — y compris l'hémoglobine — selon une réaction non enzymatique, la glycation. Cette réaction, dont l'intensité est proportionnelle à la glycémie, est un processus continu qui se poursuit pendant toute la vie du globule rouge.

L'hémoglobine glyquée HbA1c résulte de la fixation du glucose sur l'hémoglobine A1 qui constitue 98 % de l'hémoglobine chez l'adulte. Le pourcentage d'HbA1c est un reflet cumulatif des glycémies des 4 mois précédents (correspondant à la durée de vie moyenne d'un globule rouge : 120 jours). D'où son intérêt pour le dépistage et le contrôle du diabète sucré.

Objectifs du dosage

- Dépister et contrôler un diabète sucré.

Valeurs usuelles

► Chez l'adulte sain : 4 à 6 % de l'hémoglobine totale.

Les résultats ne sont modifiés ni par le jeûne, ni par l'exercice physique, ni par la prise récente de glucose.

L'hémoglobine glyquée augmente légèrement avec l'âge.

Lorsqu'un diabète est mal équilibré, les taux d'hémoglobine glyquée se situent entre 8 et 12 % (voir page suivante).

Clinique

Dépistage du diabète sucré

Le dosage de l'hémoglobine glyquée est maintenant recommandé pour dépister le diabète sucré chez l'adulte. Il est plus fiable que celui de la glycémie à jeun qui dépend de la compliance du patient vis-à-vis du jeûne.

Le seuil retenu (*American Diabetes Association* et *European Association for the Study of Diabetes*) est de 6,5 % (48 mmol/mol).

Une hémoglobine glyquée entre 5,7 et 6,4 % (entre 39 mmol/mol et 46 mmol/mol) indique un risque de voir se développer un diabète ultérieurement.

Il est recommandé de ne pas demander à la fois un dosage de l'hémoglobine glyquée et un dosage du glucose à jeun (ou du glucose après charge glucosée) pour dépister un diabète.

Contrôle du diabète sucré

L'hémoglobine glyquée permet de suivre l'aggravation des diabètes de type 2 au fur et à mesure que s'amenuise la sécrétion insulinaire et d'adapter le traitement à cette évolution. L'objectif est de se tenir le plus près possible des taux du sujet normal, c'est-à-dire de rester en dessous de 7 % (ce qui correspond à une glycémie moyenne de 1,5 g/L).

Dans les diabètes de type 2, la Haute Autorité de Santé (HAS) propose de doser l'hémoglobine glyquée tous les 3 mois et de prendre pour cible :

- HbA1c < 7 % pour la plupart des diabétiques de type 2, y compris les diabétiques âgés dont l'espérance de vie est satisfaisante ;
- HbA1c < 6,5 % pour les diabétiques nouvellement diagnostiqués dont l'espérance de vie est de plus de 15 ans en l'absence de complications cardiovasculaires ;
- HbA1c < 8 % en cas de complication micro ou macrovasculaire évoluée, d'insuffisance rénale chronique évoluée, d'espérance de vie inférieure à 5 ans (mai 2013).

Dans les diabètes de type 1, l'objectif est de maintenir l'hémoglobine glyquée à 7 % avec une tolérance jusqu'à 8 % chez l'enfant de 6 à 12 ans et 8,5 % chez l'enfant de moins de 6 ans.

Le dosage de l'hémoglobine A1c est impossible chez les patients qui n'ont pas d'hémoglobine A1 du fait d'une hémoglobinopathie homozygote.

L'hémoglobine glyquée est difficile à interpréter chez les patients porteurs d'une hémoglobinopathie à l'état hétérozygote, chez lesquels le pourcentage d'hémoglobine A1 est diminué. Préférer le dosage de la fructosamine.

Hémogramme *voir* Numération-formule sanguine

Hépatite A

L'hépatite A est devenue rare en France. Elle est plus souvent contractée à l'étranger. La transmission est oro-fécale.

Clinique

Après une incubation de 2 semaines à 2 mois, elle se traduit, dans sa forme classique, par un ictère cytolytique précédé d'un syndrome grippal.

L'évolution est bénigne dans l'immense majorité des cas mais une hépatite fulminante est toujours possible (0,01 % des cas), définie par l'apparition d'une insuffisance hépatocellulaire (TP < 25 %) avec encéphalopathie hépatique moins de 2 semaines après l'apparition de l'ictère.

Diagnostic biologique

Le diagnostic d'hépatite A est porté sur la présence dans le sérum d'anticorps anti-HAV de classe IgM mis en évidence en ELISA. Ces anticorps, détectables dès les premiers signes cliniques, persistent 3 à 6 mois. Les IgG apparaissent vers le 60^e jour.

Après la guérison clinique, il n'est pas nécessaire de rechercher des anticorps anti-HAV car l'hépatite A ne passe jamais à la chronicité.

Avant de vacciner un adulte de plus de plus de 30 ans, il est recommandé de rechercher des anticorps IgG anti-HAV car, à cet âge, 75 % des adultes ont fait une forme inapparente et il est inutile de les vacciner. Après vaccination, il est inutile de contrôler l'immunisation par une recherche des anticorps.

Hépatite B

Se transmettant par voies sanguine (toxicomanies) et sexuelle, l'hépatite B (HB) est peu fréquente en France pays situé en zone de faible endémie. Mais elle est dangereuse, pouvant évoluer vers la chronicité, la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire.

Marqueurs de l'infection par le VHB

Les marqueurs de l'hépatite B comprennent d'une part un système d'antigènes-anticorps étudié en ELISA, d'autre part la mesure de l'ADN viral.

Les antigènes et leurs anticorps

Antigène HBs

L'antigène viral HBs (HBs Ag) est une protéine d'enveloppe (« s » pour surface). Elle apparaît 4 à 12 semaines après le contagage, précédant parfois de quelques semaines l'élévation des transaminases et l'ictère. Elle disparaît en 2 mois chez l'immunocompétent.

La présence de l'antigène HBs dans le sérum est synonyme d'infection en cours, quelle soit aiguë ou chronique.

La présence d'anticorps anti-HBs permet en revanche de dire que l'infection est éteinte (ou que le sujet est immunisé après une vaccination). Ces anticorps apparaissent les derniers, durant la convalescence et persistent des années voire toute la vie ; ils sont neutralisants. Ils manquent chez les porteurs chroniques.

Antigène HBc

L'antigène c est un antigène de capsid (« c » pour « cœur ») qui n'est pas exprimé dans le sang. Seule la présence d'anticorps anti-c est mise en évidence dans le sérum. Les anticorps apparaissent précocement (1 à 3 mois après HBs Ag), d'abord de classe IgM, fugaces, puis de classe IgG persistant quelle que soit l'évolution. La présence d'anticorps anti-HBc signifie que le patient a eu un contact avec le virus (un vacciné n'a pas d'anticorps anti-HBc).

Antigène HBe

L'antigène HBe, associé à la capsid, n'est retrouvé dans le sang que tant qu'HBs Ag est présent et que persiste une réplication virale (donc une contagion possible). L'apparition d'anticorps anti-HBe marque la fin de la réplication virale. Problème : certains variants viraux ne produisent pas d'antigènes HBe.

La charge virale

L'ADN viral est mesuré par PCR en temps réel, technique très sensible. Valeur seuil : 10 à 20 UI/ml (1 UI = environ 5 copies). C'est un marqueur de l'évolution de l'hépatite et de l'efficacité thérapeutique.

Précautions de prélèvement

Il est indispensable d'observer les précautions standards recommandées en cas de contact possible avec du sang infectant :

- mettre des gants ;
- ne jamais recapuchonner une aiguille, ni la séparer de sa seringue ou de son tube ;
- garder à proximité le conteneur où sera jeté le matériel.

Hépatite aiguë

Une hépatite B aiguë se reconnaît à la présence dans le sérum de l'antigène HBs (qui atteste d'une infection en cours par le VHB) et d'anticorps anti-HBs de classe IgM (persistant à un titre élevé pendant toute la phase aiguë).

À ce stade, l'ADN du VHB est très élevé dans le sérum mais sa recherche n'est pas nécessaire au diagnostic.

Guérison

Il n'y a pas de traitement de l'hépatite B aiguë mais l'évolution se fait habituellement vers la guérison en 2 à 6 semaines (90 % des adultes non immunodéprimés).

L'Ag HBs disparaît et fait place à des anticorps anti-HBs. L'antigène HBe disparaît également, remplacé par des anticorps anti-HBe indiquant la fin de la réplication virale. Chez le sujet guéri, il ne subsiste plus que des anticorps anti-HBs, des anticorps anti-HBe et des anticorps anti-HBc de classe IgG.

Hépatite chronique

Une fois sur dix chez l'adulte, presque toujours chez l'enfant né de mère infectée, l'hépatite passe à la *chronicité*. L'hépatite est dite chronique lorsque persiste l'antigène HBs, présent dans deux prélèvements à 6 mois d'intervalle.

Pendant une première phase d'*immunotolérance* qui dure plusieurs mois, la réponse immunitaire reste faible. L'ADN viral est très élevé (souvent $> 2 \cdot 10^6$ UI/mL, en tout cas $> 10\,000$ UI/mL) ; HBe est présent ; il n'y a pas de cytolyse (les transaminases sont normales) en raison de l'absence de réponse immunitaire contre le virus.

Après plusieurs mois ou années survient une phase d'*immunocompétence* au cours de laquelle se développe une réponse immune entraînant la nécrose des hépatocytes. La charge virale reste forte ; HBe est présent (en cas d'infection par un virus « sauvage ») ; les transaminases augmentent et des lésions inflammatoires intra-hépatiques se développent. À la longue, le conflit immunitaire est à l'origine d'une fibrose hépatique recherchée par ponction-biopsie et/ou par Fibroscan ou Fibrotest (voir Fiche « Fibrotest »).

L'évolution peut se faire vers la cirrhose puis vers un carcinome hépatocellulaire.

Le traitement, qui fait appel à l'interféron pégylé ou aux analogues nucléosidiques inhibiteurs de la polymérase du VHB de seconde génération (entécavir, tenafovir), est débuté à cette phase. La décision de traiter se fonde sur le degré de fibrose, la concentration de l'ALAT, le niveau de la charge virale.

Après traitement, le patient entre généralement dans une phase d'hépatite non répliquative ou de *portage inactif*, caractérisée par la disparition de l'antigène HBe (avec parfois séroconversion et apparition d'anticorps anti-HBe), des transaminases normales, une charge virale basse ($< 10\,000$ UI/mL). Il est dans une phase de rémission soutenue, proche de la guérison mais doit rester surveillé.

Il est en effet exposé à des *réactivations virales*, parfois sévères, dues à la persistance de gîtes viraux peu accessibles, parfois provoquées par un traitement immunosuppresseur (co-infection à VIH). Elles sont marquées par une réascension des transaminases, un ADN VHB $> 10\,000$ UI/mL, un retour à la positivité des IgM anti-HBc, une séroréversion de l'antigène HBe qui réapparaît.

Ce dernier peut rester négatif, traduisant l'apparition d'un VHB variant (mutant dit pré-c ou pré-core) incapable d'exprimer l'antigène HBe. La sélection, au cours des années, de mutants pré-core est fréquente (jusqu'à la moitié des cas pour certains).

La guérison marquée par la disparition de l'antigène HBs et l'apparition d'anticorps anti-HBs est rare ; elle se produit toutefois chaque année chez 1 % des porteurs inactifs. Le plus souvent le patient demeure *porteur inactif*.

Quelques portraits biologiques de l'hépatite chronique B.

- Portage inactif :
 - Ag HBs⁺ ;
 - Ag HBe⁻, Ac anti-HBe⁺ ;
 - ADN VHB $< 10^4$ UI/mL ;
 - ALAT normales.
- Hépatite B « résolue » :
 - Ag HBs⁻, Ac anti-HBs⁺ ;
 - Ac anti-HBc⁺ ;
 - ADN VHB indétectable ;
 - ALAT normales.





- Hépatite chronique B à virus sauvage :
 - Ag HBs⁺ ;
 - Ag HBe⁺, Ac anti-HBe⁻ ;
 - ADN VHB > 10⁵ UI/mL ;
 - ALAT normales ou augmentées.
- Hépatite chronique à mutant précoce :
 - Ag HBs⁺ ;
 - Ag HBe⁻, Ac anti-HBe⁻ ;
 - ADN VHB > 10⁴ UI/mL ;
 - ALAT fluctuantes.

Dépistage de l'hépatite dans l'entourage et chez les personnes à risque

Pour dépister l'hépatite B chez les partenaires sexuels des patients atteints d'hépatite, chez les personnes vivant sous le même toit et d'une façon générale chez les personnes à risque, plusieurs stratégies ont été proposées. Celle dite des « trois marqueurs » (anticorps anti-HBc, HBs Ag, anticorps anti-HBs) permet de déterminer en un seul prélèvement le statut immunitaire exact des personnes dépistées. Il faut les vacciner si elles n'ont pas de marqueurs d'infection.

Vaccination

Le statut immunitaire avant vaccination est évalué par la détection des anticorps anti-HBc totaux et des anticorps anti-HBs. Un patient ayant fait une hépatite B a les deux types d'anticorps anti-HBs et anti-HBc.

L'efficacité d'une vaccination contre l'hépatite B est évaluée par le dosage quantitatif des anticorps anti-HBs ; l'OMS a fixé le seuil protecteur à 10 UI/L.

Prévention de la contamination mère-enfant

La recherche de l'antigène HBs est obligatoire chez la femme enceinte au 6^e mois de grossesse afin de prévenir la transmission périnatale de l'hépatite B.

Si HBs est présent chez la mère, il faut injecter au nouveau-né des immunoglobulines spécifiques dans les 12 heures suivant l'accouchement et le vacciner dans les 48 heures. L'injection d'immunoglobulines est répétée à 1, 2 et 12 mois et l'immunisation de l'enfant vérifiée par le dosage des anticorps anti-HBs 1 mois après le rappel effectué à 1 an.

Si la charge virale est très élevée chez la mère, un traitement de celle-ci durant le 3^e trimestre de la grossesse peut être indiqué.

Co-infections : hépatite D

Chaque fois qu'Ag HBs est présent, il convient de rechercher systématiquement une infection à VIH et une infection par le virus de l'hépatite D.

Le virus D ou Delta est un virus à ARN « défectif » qui ne peut se répliquer qu'en présence de VHB car l'enveloppe constituée par l'antigène HBs est nécessaire à la pénétration du virus dans l'hépatocyte. Le mode de transmission de l'hépatite D est donc analogue à celui de l'hépatite B ; sont concernés les toxicomanes intraveineux et leurs partenaires sexuels. En Europe, la prévalence de l'hépatite D est de l'ordre de 1 %.

L'infection peut être une co-infection concomitante de l'infection à VHB (elle donne alors une hépatite aiguë sévère) ou une surinfection (elle favorise alors l'évolution vers la cirrhose).

Le diagnostic est porté sur la présence d'anticorps anti-HDV totaux. S'ils sont positifs, il faut rechercher des anticorps de classe IgM dont la persistance est signe d'une hépatite chronique Delta. La quantification de l'ARN du virus par PCR en temps réel confirme l'existence d'une infection Delta.

Hépatite C

L'hépatite C, due à un virus à ARN simple brin, se transmet habituellement par le sang : elle est fréquente chez les toxicomanes. Les transmissions sexuelles ou mère-enfant sont possibles mais rares. Elle est peu ou asymptomatique ; sa sévérité est très variable mais elle est susceptible de se compliquer de cirrhose et de carcinome hépatocellulaire.

Le virus comporte six génotypes différents. Les virus de génotype 1 infectent environ 60 % des patients, le génotype 3 environ 25 %, les génotypes 2 et 4 étant plus rares (respectivement 5 et 10 % des patients).

Objectifs de l'examen

Rechercher une hépatite C, le plus souvent asymptomatique :

- chez un patient transfusé ou ayant été opéré avant 1992 ou ayant subi certaines investigations (endoscopies) avant 1997 ;
- chez un hémodialysé ;
- chez un toxicomane ;
- ou encore chez un patient se plaignant d'une fatigue anormale, prolongée, inexplicquée.

Marqueurs de l'infection

Les marqueurs de l'hépatite C comprennent d'une part l'ARN du virus VHC, d'autre part les anticorps anti-VHC.

L'ARN du VHC peut être recherché (test de détection qualitative) ou dosé (on parle alors de charge virale).

Les anticorps anti-VHC sont recherchés en ELISA. Les tests actuels (de quatrième génération) ont une excellente sensibilité (97 %), même chez les hémodialysés ou les sujets infectés par le VIH, et une spécificité très étroite (de l'ordre de 99 %). L'apparition des anticorps est tardive : 1 à 3 mois après le contagé.

Précautions de prélèvement

Il est indispensable d'observer les précautions standards recommandées en cas de contact possible avec du sang infectant :

- mettre des gants ;
- ne jamais recapuchonner une aiguille, ni la séparer de sa seringue ou de son tube ;
- garder à proximité le conteneur où sera jeté le matériel.

Valeurs usuelles

- ▶ PCR temps réel : seuil de sensibilité 50 UI/mL.
- ▶ TMA (*Transcription-Mediated Amplification*) : seuil de sensibilité 10 UI/mL.
- ▶ Charge virale (PCR, TMA) faible : < 800 000 UI/mL.

Clinique

Hépatite aiguë

L'hépatite aiguë C, survient de 4 semaines à 4 mois après le contagement. Elle est asymptomatique dans plus de 90 % des cas.

Lorsque l'hépatite est symptomatique, elle se traduit par de la fatigue, des nausées, une douleur de l'hypochondre droit. Un ictère cytolitique est rare (10 % des cas). Les hépatites aiguës fulminantes — si elles existent — sont exceptionnelles.

Le diagnostic est porté sur l'absence d'anticorps IgM anti-HAV, d'antigène HBs et sur la présence de l'ARN du VHC dans le sérum (détectable par PCR en temps réel dès la première semaine après la contamination, avant les signes cliniques).

Les anticorps IgG anti-VHC, recherchés par un test ELISA, apparaissent tardivement, 6 semaines après le contagement, après le pic des transaminases qui se situe entre 4 et 6 semaines.

Un tiers environ des hépatites aiguës évolue vers la guérison : les transaminases se normalisent à la 10^e semaine et l'ARN viral devient indétectable vers la 12^e semaine. Les anticorps anti-VHC diminuent lentement mais restent détectables durant de nombreuses années voire toute la vie.

Hépatite chronique

L'hépatite C passe à la chronicité chez les deux tiers des patients. Le risque est alors d'une évolution vers la fibrose puis la cirrhose hépatique. Ce risque est de l'ordre de 20 % en France.

Diagnostic

L'hépatite chronique C est habituellement asymptomatique. Les transaminases sont souvent normales. En l'absence d'antécédent d'hépatite aiguë symptomatique, la maladie est découverte par un dépistage systématique.

Le diagnostic est porté sur la présence d'anticorps anti-VHC recherchés en ELISA. Si la sérologie est positive, la HAS (janvier 2012), recommande de la contrôler par un nouveau test immunoenzymatique avec un autre réactif sur un deuxième prélèvement.

En cas de sérologie positive sur le deuxième prélèvement, le diagnostic est confirmé par la présence d'ARN viral dans le sang détecté par PCR qualitative ou quantitative sur ce même deuxième prélèvement.

Les γ -GT, la ferritine sont élevées dans les formes sévères. Une cryoglobulinémie mixte est fréquente, une thrombopénie possible.

Pronostic et traitement

La sévérité de la maladie est jugée sur le degré d'activité (nécrose des hépatocytes et activité inflammatoire) et le degré de fibrose de l'hépatite, évalués par biopsie hépatique ou par des méthodes non invasives (Fibroscan, Fibrotest), performantes si la fibrose est sévère (cotée > 3 dans la classification Métavir).

On distingue généralement :

- l'hépatite chronique à transaminases normales (environ un quart des patients), définie par la présence d'un ARN viral détectable par PCR avec des transaminases (ALAT) normales sur 3 prélèvements différents effectués durant une période de 6 mois ;
- l'hépatite chronique minime (50 % des patients), caractérisée par des transaminases très modérément élevées, souvent fluctuantes et, à la biopsie hépatique (ou son équivalent biologique), des lésions d'activité et de fibrose minimales ;
- l'hépatite chronique modérée ou sévère (25 % des patients), où la fatigue est fréquente, les transaminases plus élevées et les lésions d'activité et de fibrose plus importantes.

Les indications, la nature et la durée du traitement sont déduites :

- de la gravité des lésions histologiques ;
- d'éventuelles comorbidités (VIH, alcool, VHB) ;
- du génotype viral déterminé en ELISA ou par PCR. La probabilité de guérison est grande chez les patients infectés par un VHC de génotype 2 ou 3 ou 5 (durée du traitement 12 à 24 semaines), plus faible (durée de traitement 48 semaines) chez les autres.

L'efficacité du traitement est suivie sur la quantification de l'ARN du VHC par PCR en temps réel (RT-PCR). Le but du traitement est d'obtenir un ARN du VHC indétectable en RT-PCR à la fin du traitement et 3 mois après, des transaminases normales. De nouveaux traitements faisant appel à des anti-rétroviraux d'action directe (AAD), comme le sofosbuvir ou le ledispavir — prometteurs mais coûteux — sont en cours d'évaluation.

Transmission mère-enfant

Le risque de transmission maternofoetale est de l'ordre de 5 % lorsque l'ARN VHC est détectable chez la mère au moment de la naissance. Le diagnostic de transmission de l'infection de la mère à l'enfant repose sur la recherche de l'ARN viral chez le nourrisson entre 12 et 18 mois. Le

diagnostic sérologique n'est pas utilisable car les enfants nés de mères infectées par le VHC conservent des anticorps maternels durant plusieurs mois.

Transmission accidentelle

En cas de piqûre accidentelle par une seringue infectée par le virus, la surveillance comporte un dosage des transaminases tous les 15 jours à partir du contagage et une détection de l'ARN du virus de l'hépatite C, 15 jours, 1 mois, 2 et 3 mois après l'exposition au virus. Cette surveillance est d'autant plus importante qu'un traitement de l'hépatite aiguë C doit être débuté en cas de montée des transaminases et de détection de l'ARN du virus.

HLA (détermination du phénotype HLA, groupage HLA)

Le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH), ou système HLA (*Human Leukocyte Antigens*), est un ensemble de glycoprotéines membranaires présentes à la surface des cellules :

- les molécules HLA de classe I, molécules A, B, C, sont portées par les membranes de toutes les cellules nucléées : elles présentent les peptides d'origine microbienne, tumorale, ou venus d'un greffon, au lymphocyte T CD8 « tueur » chargé de supprimer les cellules infectées ;
- les molécules HLA de classe II, molécules DR, DQ, DP, sont exprimées par les lymphocytes B, les macrophages et les cellules dendritiques. Elles présentent les peptides au lymphocyte T CD4.

Les gènes codant ces molécules sont situés sur le bras court du chromosome 6 et comportent de nombreux variants (plus de 700 allèles). Les six locus étant très proches, les gènes sont hérités en bloc (haplotype). Chaque individu possède, sur ses cellules, un haplotype paternel et un haplotype maternel comportant chacun un allèle de chaque type de HLA (il exprime donc deux molécules de A, de B, de C, etc.).

Des anticorps anti-HLA de classe I ou II peuvent apparaître après transfusions ou grossesse ou encore après une greffe d'organe antérieure.

Objectifs de l'examen

- Prévenir le rejet aigu ou chronique d'une greffe d'organe ou de moelle.
- Contribuer au diagnostic de spondylarthrite ankylosante.

Valeurs usuelles

► Les antigènes HLA de classe I et II sont déterminés par des techniques de biologie moléculaire. Préalablement à une greffe d'organes les antigènes A, B, DR, DQ du receveur et du donneur sont déterminés. Les résultats peuvent être exprimés :

- en compatibilité : 0 à 6 antigènes HLA en commun ;
- ou en incompatibilité : 0 à 6 antigènes absents chez le donneur.

► Les anticorps anti-HLA sont déterminés par une technique de microlymphocytotoxicité, en plaque mettant en présence les lymphocytes du sujet avec des immuns sérums spécifiques et du complément. Les résultats sont rendus en % de cellules lysées (positif si 1 cellule lysée).

► HLA B27 est recherché en cytométrie de flux sur les lymphocytes du sujet, incubés avec des anticorps anti-HLA B27 marqués par un fluorochrome. Le résultat est rendu en présence/absence d'antigène HLA B27.

Clinique

Greffes d'organes

Les antigènes HLA sont fortement impliqués dans les phénomènes de rejet de greffe et c'est dans le domaine des transplantations d'organes ou de greffe de moelle que le groupage HLA a trouvé ses applications les plus importantes.

Des protocoles précis déterminent pour chaque type de greffe les typages à réaliser lors de l'inscription d'un futur receveur, la nature et la fréquence des dépistages des anticorps anti-HLA lors de l'attente de greffe, les examens à réaliser chez le donneur, les modalités du cross-match préalable à la greffe. Les examens, la conservation des sérums sont réservés à des laboratoires agréés.

Transfusions

Le syndrome frissons-hyperthermie qui complique certaines transfusions est dû à la présence chez le receveur d'anticorps anti-HLA dirigés contre les plaquettes ou les leucocytes. Il est devenu rare depuis la déleucocytation systématique des concentrés.

La présence d'anticorps anti-HLA a également été mise en cause dans la survenue de l'œdème pulmonaire lésionnel post-transfusionnel (TRALI).

Spondylarthrite ankylosante

Il y a une relation étroite entre antigène HLA B27 et *spondylarthrite ankylosante*, tout au moins dans la population blanche où l'antigène est présent chez 90 % des patients atteints de spondylarthrite alors qu'on ne le retrouve que dans 9 % de la population européenne.

La recherche d'HLA B27 pour le diagnostic de spondylarthrite ankylosante est inutile lorsque la maladie est cliniquement et radiologiquement certaine. Elle peut être utile dans les cas douteux en sachant qu'une recherche négative n'exclut pas le diagnostic.

Un phénotype HLA B27 est également retrouvé avec une fréquence supérieure à celle de la population générale dans les *arthrites réactionnelles* associées à une conjonctivite, une cervicite ou une urétrite (80 %), les arthrites réactionnelles de la rectocolite hémorragique ou de la maladie de Crohn (70 %), les rhumatismes axiaux du psoriasis (60 %).

Autres pathologies

Dans les autres affections, le typage HLA a rarement un intérêt diagnostique. On connaît les relations entre HLA B51(5) et la maladie de Behçet, entre HLA A3 ou B14 et l'hémochromatose, entre HLA B5 et le myélome

multiple, HLA B8 et la dermatite herpétiforme, HLA B14 et déficit en 21-hydroxylase, HLA DQ2 et maladie cœliaque, HLA DR3 et glomérulonéphrite extra-membraneuse, DR4 et polyarthrite rhumatoïde. Ces relations sont sans conséquences cliniques ou thérapeutiques.

Abacavir

Cet inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse (INTI), utilisé pour traiter les patients infectés par le VIH peut être à l'origine de graves réactions d'hypersensibilité qui sont liées à la présence de l'allèle HLA B*5701. Le dépistage de l'allèle HLA B*5701 est indispensable avant tout traitement par l'abacavir.

Hormone de croissance *voir GH*

Hormone antimüllérienne

L'hormone antimüllérienne (HAM) induit la régression des canaux de Müller (l'ébauche embryonnaire de l'utérus) chez le fœtus mâle. Elle est synthétisée par les cellules de Sertoli testiculaires pendant la vie fœtale et après la naissance jusqu'à la puberté, après laquelle elle diminue.

Chez la femme, elle est sécrétée par les cellules de la granulosa de l'ovaire, atteint son maximum à la puberté puis diminue jusqu'à la ménopause et devient indétectable.

Chez l'homme, elle indique l'existence d'une sécrétion sertolienne et donc la présence d'un testicule ; chez la femme, elle permet d'évaluer la réserve ovarienne.

Objectifs du dosage

- Contribuer au diagnostic :
 - d'une ambiguïté sexuelle ;
 - d'une cryptorchidie ;
 - d'un testicule féminisant.
- Évaluer les chances d'une stimulation ovarienne dans le cadre d'une assistance médicale à la procréation (PMA).

Valeurs usuelles

À titre indicatif (en ELISA).

- ▶ Chez l'homme : 3 à 5 ng/mL (20 à 36 pmol/L).
- ▶ Chez la femme (3-4^e jour du cycle) : 2,5 à 6 ng/mL (17,5 à 42,5 pmol/L).

Dans le cadre d'une PMA

- ▶ HAM haute : > 3 ng/mL.
- ▶ HAM normale : > 1 ng/mL.
- ▶ HAM basse : < 0,7 ng/mL.

Facteur de conversion :

- 1 ng/mL \times 7,13 = pmol/L.

Clinique

Ambiguïté sexuelle à la naissance

En cas d'ambiguïté sexuelle, le dosage de l'HAM peut être utilisé comme marqueur de l'activité sertolienne :

- si l'HAM est normale, les testicules sont présents ;
- si l'HAM est basse ou indétectable, il n'y a pas de testicules : l'enfant souffre d'un pseudo-hermaphroditisme féminin ou d'une hyperplasie surrénale congénitale virilisante (*voir* Fiche « Progestérone (17-hydroxy-) »).

Garçon avant la puberté

Le dosage de l'HAM contribue à la recherche de testicules ectopiques chez un garçon sans gonades palpables.

- si l'HAM est normale, les testicules sont présents ;
- si l'HAM est basse ou indétectable, il n'y a probablement pas de tissu sertolien :
 - si la testostérone est basse et le demeure après stimulation par l'hCG, on est en présence d'une anorchidie ;
 - si la testostérone n'est pas basse et augmente après hCG, la recherche chirurgicale d'un testicule peut être justifiée.

Chez la femme

Chez la femme, une concentration élevée d'hormone antimüllérienne est le signe, selon le contexte :

- d'un testicule féminisant ;
- d'une tumeur de la granulosa ;
- d'un syndrome des ovaires polykystiques.

Procréation médicalement assistée

Dans ce cadre, conjointement au dosage de l'estradiol et au compte des follicules antraux (avant le stade de follicules mûrs) en échographie, le dosage de l'HAM est utilisé comme marqueur de la réserve ovarienne, renseignant sur la quantité d'ovocytes disponibles et sur le potentiel de fertilité après stimulation. Il existe en effet une corrélation entre la synthèse d'hormone antimüllérienne et le développement folliculaire au cours d'un cycle.

Une concentration basse d'HAM et un petit nombre de follicules en échographie indiquent une réserve ovarienne faible diminuant les chances d'une FIV.

Hydroxycholécalférol *voir* Vitamine D

Immunoglobulines

Le sérum normal contient 12 à 18 g/L d'immunoglobulines (Ig), qui correspondent à la multitude d'anticorps susceptibles de réagir contre les antigènes rencontrés au cours de la vie.

Elles sont composées de deux chaînes lourdes identiques appartenant à l'un des cinq isotypes (alpha, mu, gamma, epsilon, delta) qui définissent la *classe* de l'Ig, et de deux chaînes légères identiques (soit kappa, soit lambda) qui définissent le *type* de l'Ig.

Sécrétées par les cellules B, les immunoglobulines du sérum sont les produits d'une multitude de clones — un clone désigne toutes les cellules issues des divisions successives d'un même lymphocyte ayant acquis une spécificité immunologique. Lorsque, sous des influences diverses (infection, maladie auto-immune...), la production de plusieurs d'entre eux est stimulée, il se forme une hypergammaglobulinémie polyclonale.

Il arrive aussi qu'un seul clone prolifère : immunoglobuline monoclonale. Elle devient alors individualisable sous la forme d'un pic étroit dans la zone bêta (IgA) ou gamma à l'électrophorèse.

En immunofixation, qui détermine sa *classe* (chaîne lourde) et son *type* (chaîne légère), la nature monoclonale est affirmée sur l'aspect de la précipitation en bande étroite et la présence d'une seule chaîne légère, kappa ou lambda.

Objectifs du dosage

Rechercher une immunoglobuline monoclonale :

- en présence de signes cliniques évocateurs de myélome ou de maladie de Waldenström ;
- ou après la découverte fortuite d'un pic étroit à l'électrophorèse standard.

Valeurs usuelles dans le sérum

(On peut aussi doser les immunoglobulines dans la plupart des liquides biologiques, les sécrétions, les épanchements.)

Électrophorèse (EPS)

Les Ig migrent essentiellement dans la zone des gammaglobulines. La concentration des gammaglobulines déterminée par l'EPS est de 6 à 14 g/L.

Dosage pondéral (néphélémetrie)*Chez l'adulte*

- ▶ IgG : 8 à 16 g/L.
- ▶ IgA : 1 à 4 g/L.
- ▶ IgM : 0,5 à 2 g/L.
- ▶ L'IgE est présente en concentration inférieure au mg/L.
- ▶ L'IgD est pratiquement absente du sérum.

Enfant

- ▶ Le nouveau-né à un taux d'IgG identique à celui d'un adulte (ses IgG sont d'origine maternelle).
- ▶ Il a des taux très faibles d'IgM et d'IgA produites par son propre système lymphoïde.
- ▶ Les IgG disparaissent progressivement et, à 3 mois, un nourrisson n'a plus d'IgG.
- ▶ Le taux des IgM de l'adulte n'est atteint qu'à la fin de la 1^{re} année, celui des IgG vers 3 ans, celui des IgA vers 8 ans.

Clinique**Immunoglobulines polyclonales**

L'augmentation globale et diffuse des gammaglobulines est l'anomalie la plus fréquente. En électrophorèse (*voir* Fiche « Électrophorèse des protéines sériques »), le tracé montre une augmentation « en dôme » des gammaglobulines avec parfois un aspect de « bloc » β - γ .

Elle est observée dans toutes les infections favorisant la stimulation polyclonale de lymphocytes B :

- affections hépatiques chroniques : hépatite chronique, hépatite auto-immune, cirrhoses, CBP ;
- syndromes inflammatoires chroniques infectieux (suppurations profondes, ostéomyélites, endocardites, VIH) ou parasitaires (leishmanioses) ;
- maladies auto-immunes (LEAD, Sjögren, polyarthrite rhumatoïde, etc.) ou tumorales (LLC, lymphomes).

Immunoglobulines monoclonales

Les immunoglobulines monoclonales sont produites en excès à la suite d'une prolifération clonale B. Elles sont reconnues en électrophorèse par la présence d'un pic étroit et symétrique dans la zone des bêtaglobulines ou gammaglobulines et confirmées en immunofixation. Les trois causes principales sont le myélome, la maladie de Waldenström, les MGUS.

Myélome multiple (maladie de Kahler)

Survenant chez l'adulte autour de 70 ans, le myélome multiple est une prolifération maligne d'un clone plasmocytaire envahissant la moelle osseuse. Il est évoqué devant des douleurs osseuses insomniantes, une anémie arégénérative, des signes suggérant une amylose, une VS élevée avec CRP normale. Dans environ 20 % des cas, c'est une découverte d'examen systématique (hypercalcémie, par exemple).

Le diagnostic est porté sur :

- la présence dans le sérum d'une immunoglobuline monoclonale, dont l'immunofixation précise la classe, IgG dans la majorité des cas (60 %) parfois IgA (20 %) ou d'un fragment d'immunoglobuline monoclonale (chaîne légère libre) qui passe dans les urines et peut être dosée dans le plasma ;
- une prolifération plasmocytaire reconnue par le myélogramme (avec caryotype) qui montre une infiltration de la moelle osseuse par des plasmocytes dystrophiques, supérieure à 10 % (critère mineur) ou à 30 % (critère majeur) ;
- des géodes multiples ou une déminéralisation diffuse à la radiographie.

Deux de ces trois critères (lésions squelettiques, plasmocytose médullaire, immunoglobuline monoclonale sérique) suffisent au diagnostic.

Les chaînes légères sont deux fois plus souvent de type kappa que lambda. L'immunofixation des protéines urinaires met en évidence dans 90 % des cas une protéinurie à chaînes légères (protéinurie de Bence-Jones), dont elle précise le type kappa ou lambda.

Le dosage de l'Ig monoclonale concourt au pronostic :

- un pic d'IgA inférieur à 30 g/L, un pic d'IgG inférieur à 50 g/L, une protéinurie de Bence-Jones inférieure à 4 g/24 h permettent de classer un myélome « stade I » ;
- un pic d'IgA supérieur à 50 g/L, un pic d'IgG supérieur à 70 g/L, une protéinurie de Bence-Jones supérieure à 12 g/24 h le classent « stade III ».

Pronostic du myélome : classification de Salmon et Durie.

	Stade I	Stade II	Stade III
Ig monoclonale (g/L)	< 50	50-70	> 70
IgG	< 30	30-50	> 50
IgA			
Chaînes légères urinaires	< 4 g par jour	4-12 g par jour	> 12 g par jour
Hb (g/dL)	> 10	8-10	< 8
Calcémie (mmol/L)	N	2,4-3	> 3
Lésions osseuses	0	1 à 3	> 3

L'immunoglobuline monoclonale est à l'origine de complications. Lorsqu'elle est très abondante, elle peut provoquer un syndrome d'hyperviscosité sanguine nécessitant un traitement d'urgence. Les chaînes légères peuvent se déposer dans les tissus pour y former de la substance amyloïde, entraîner une insuffisance rénale aiguë par précipitation intratubulaire.

Maladie de Waldenström

Cette maladie rare de l'homme de 50 à 70 ans, est une prolifération lymphocytaire B monoclonale avec envahissement médullaire lymphoplasmocytaire et production d'une IgM monoclonale à une concentration sérique dépassant habituellement 10 g/L.

Elle se révèle par une accélération isolée de la VS > 100 mm ou une anémie hémolytique à agglutinines froides, des hémorragies cutanéomuqueuses, un syndrome d'hyperviscosité sanguine, une neuropathie sensitive périphérique.

Le diagnostic est assuré par le myélogramme qui montre l'envahissement lymphoïde polymorphe de la moelle et l'immunofixation qui met en évidence l'IgM monoclonale, le plus souvent à chaînes légères kappa (80 % des cas). Les autres immunoglobulines sont normales, rarement diminuées. Les urines contiennent une protéine de Bence-Jones habituellement < 1 g/24 h.

L'évolution est lente (médiane de survie 10 ans environ). L'âge < 65 ans, une hypoalbuminémie, une élévation de la β_2 -microglobuline, une cytopénie aggravent le pronostic.

Leucémies lymphoïdes

Une immunoglobuline monoclonale (une IgM le plus souvent) est découverte dans 10 % des leucémies lymphoïdes chroniques.

Maladie des chaînes lourdes

Les maladies des chaînes lourdes se caractérisent par la production d'une Ig monoclonale formée de chaînes lourdes incomplètes et sans chaînes légères. La chaîne sécrétée peut être α , γ ou μ .

Seule la maladie des chaînes lourdes α (ou les chaînes α sont incomplètes), qui est un lymphome du MALT de l'intestin grêle observé dans le pourtour méditerranéen, n'est pas rare. Les deux autres, la maladie des chaînes γ , proche de la maladie de Waldenström, et la maladie des chaînes μ , proche d'une LLC, sont exceptionnelles.

Gammopathie monoclonale de signification indéterminée (*Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance*, ou MGUS)

La découverte d'une immunoglobuline monoclonale est fréquente, surtout après 60 ans et augmente avec l'âge. Elle n'est pas synonyme de malignité du clone lymphocytaire. Les immunoglobulines monoclonales

« bénignes » (les MGUS) sont 100 fois plus fréquentes que les myélomes multiples — la prévalence des MGUS est de 3 à 4 % après 60 ans de 5 à 8 % après 80 ans.

Les MGUS peuvent accompagner des maladies auto-immunes, des hépatites chroniques. Le plus souvent elles sont isolées, chez des sujets âgés de plus de 50 ans dont la vitesse de sédimentation est élevée. L'immunoglobuline monoclonale est peu augmentée (IgG < 25 g/L, IgA < 10 g/L). Les autres immunoglobulines polyclonales sériques sont normales ou peu diminuées. L'infiltration médullaire plasmocytaire est < 10 %. Il n'y a pas d'anémie, d'hypercalcémie, de lésions osseuses, ni d'atteinte rénale.

Les gammopathies monoclonales de signification indéterminée peuvent évoluer vers un myélome et sont parfois qualifiées d'« état prémyélomateux indolent ». Le risque est d'environ 1 % par an — ce qui veut dire qu'en 25 ans un quart des patients fait un myélome. Parmi les marqueurs prédictifs de cette évolution figurent la taille du pic (> 15 g/L), la classe de l'immunoglobuline (non G), le rapport des chaînes légères libres kappa/lambda (normalement compris entre 0,26 et 1,65).

Diagnostic d'une MGUS :

- patient asymptomatique, pas de lésions osseuses radiologiques ;
- calcémie normale, créatinine normale, β_2 -microglobuline normale, hémogramme normal ;
- immunoglobuline monoclonale (IgG dans 75 % des cas) peu augmentée (IgG < 25 g/L) ;
- autres fractions non diminuées au dosage pondéral ;
- protéinurie nulle ou faible, < 1 g par jour ;
- plasmocytose médullaire < 10 % et absence de dystrophies plasmocytaires.

Hypogammaglobulinémies

Signes

Les hypogammaglobulinémies se traduisent par des infections bactériennes récidivantes. Elles sont définies par une concentration de gammaglobulines inférieure à 5 g/L. À l'électrophorèse, le tracé est plat dans la zone des gammaglobulines.

Chez l'adulte

Elles s'observent au cours des leucémies lymphoïdes vieilles, après un traitement immunosuppresseur, en cas de fuite protéique rénale (syndrome néphrotique) ou digestive (entéropathie exsudative).

Dans environ 15 % des cas de myélome, les plasmocytes ne sécrètent que des chaînes légères d'immunoglobulines ; l'électrophorèse des protéines ne détecte pas de pic mais une hypogammaglobulinémie. Les chaînes légères passent dans les urines (protéinurie de Bence-Jones).

Chez l'enfant

Elles peuvent traduire un déficit immunitaire.

Déficit congénital en IgA

Le déficit en IgA est le plus fréquent des déficits immunitaires primitifs. Il reste souvent asymptomatique non compliqué. Il peut aussi favoriser les infections respiratoires ou digestives, plus rarement les maladies allergiques. Il est statistiquement associé aux maladies auto-immunes.

Le diagnostic est fondé sur la quasi-absence ou la nette diminution des IgA avec des concentrations normales des IgG et des IgM.

Le traitement consiste en des cures d'antibiothérapie préventives.

Agammaglobulinémie liée à l'X (Bruton)

La maladie de Bruton est liée à l'absence de production d'immunoglobulines due à un défaut de maturation des lymphocytes B à la suite d'une mutation du gène *BTK* codant la tyrosine kinase de Burton. Son mode de transmission est récessif, lié à l'X.

Elle se manifeste par des infections récidivantes des voies respiratoires et/ou digestives et cutanées. Le dosage des immunoglobulines montre un déficit majeur portant sur toutes les classes d'immunoglobulines ; la moelle osseuse ne contient pas de plasmocytes.

Le traitement fait appel à l'administration régulière d'immunoglobulines.

Propriétés de certaines immunoglobulines monoclonales

Une IgG monoclonale peut :

- être cryoprécipitable (voir Fiche « Cryoglobulines ») ;
- avoir une activité anticorps dirigée contre un antigène des érythrocytes (voir Fiches « Agglutinines froides » et « Coombs (test de -) ») ou un antigène cardiolipidique (VDRL⁺) (voir Fiche « Anticorps anti-phospholipides ») ;
- avoir une activité anti-myéline et provoquer une neuropathie périphérique (c'est le cas dans le myélome).

Immunoglobulines E (IgE)

Les IgE (E pour « érythème ») sont impliquées dans les états d'hypersensibilité immédiate. Parmi les maladies allergiques, l'allergie IgE-dépendante concerne de nombreux asthmes et rhinites, la plupart des allergies alimentaires et celles aux venins d'hyménoptères. L'identification dans le sérum d'IgE « spécifiques » réagissant à un mélange d'allergènes ou à un allergène défini contribue à l'enquête allergologique.

Valeurs usuelles

Les IgE circulantes totales sont dosées généralement en ELISA. Leur concentration est très faible. À la différence des autres immunoglobulines, les résultats sont exprimés en unités internationales. Les valeurs généralement admises sont les suivantes.

► Chez l'adulte : < 150 UI/mL.

► Chez l'enfant de moins de 3 ans : < 40 UI/mL. Les valeurs augmentent avec l'âge. Elles atteignent les valeurs de l'adulte vers 8-10 ans.

Ces valeurs peuvent varier beaucoup en fonction de l'âge et de nombreux facteurs environnementaux. Chez un même sujet, les concentrations connaissent d'importantes variations au cours de l'année.

Clinique

En matière d'allergie, l'interrogatoire a un rôle fondamental (+++); c'est lui qui oriente les examens biologiques : tests cutanés et dosages des IgE.

Tests cutanés

Les tests cutanés mettent en évidence la présence d'IgE spécifiques fixées à la surface des mastocytes cutanés.

Le plus utilisé est le prick-test, qui consiste à piquer à travers une goutte d'allergène déposée sur la peau de l'avant-bras puis à observer la réponse d'hypersensibilité sous la forme d'une papule urticarienne. La lecture a lieu à 20 minutes. Les tests cutanés sont réalisables dès le plus jeune âge. Ils nécessitent l'arrêt des antihistaminiques une semaine auparavant.

Dosage des IgE totales

Chez l'adulte, le dosage des IgE totales est très peu contributif au diagnostic d'allergie car trop peu spécifique. On peut observer une augmentation des IgE totales dans des affections aussi diverses que des parasitoses (bilharzioses, filarioses, ascaridiose), la sarcoïdose, l'aspergillose pulmonaire, les lymphomes

hodgkiniens, de très rares déficits immunitaires (maladie de Buckley : eczéma chronique, infections répétées à staphylocoque, IgE élevées).

Pour l'assurance maladie, le dosage des IgE totales ne peut être prescrit « lors d'un bilan allergique comprenant le dosage d'IgE spécifiques ».

Chez l'enfant de moins de 3 ans, le dosage d'IgE totales peut être demandé lorsqu'on suspecte une maladie atopique sans orientation étiologique précise. Le dosage d'IgE totales est inutile en cas d'allergie alimentaire cliniquement avérée. Le dosage d'IgE totales n'est pas indiqué au-delà de 3 ans.

Tests d'orientation : IgE spécifiques d'un groupe d'allergènes

Ces tests recherchent des IgE spécifiques d'allergènes présents dans des *mélanges* constitués soit des principaux pneumallergènes (Alatop®, Phadiatop®, etc.), soit de trophallergènes (Trophatop®). Ils donnent une réponse qualitative : le test est soit positif, soit négatif, soit douteux — sans identifier l'allergène impliqué.

Les dosages des IgE spécifiques de groupe sont des tests d'orientation, utiles aux médecins qui ne sont pas allergologues de profession.

Allergie alimentaire

Pour le dépistage de l'allergie alimentaire chez l'enfant de moins de 3 ans, les tests incluent les allergènes alimentaires le plus fréquemment rencontrés à cet âge : lait de vache, œuf, blé, arachide, poisson, noisette, etc. Chez l'enfant plus grand, les tests d'orientation comportent souvent des trophallergènes associés à des pneumallergènes car la présence d'une sensibilisation à des pneumallergènes peut orienter vers certains types d'allergie alimentaire.

Pour l'adulte, les tests d'orientation de l'allergie alimentaire sont constitués d'un mélange de trophallergènes végétaux (rosacées, ombellifères, fruits du groupe latex). Ils ont peu d'indication en raison de la grande diversité des aliments d'origine végétale impliqués dans l'allergie alimentaire de l'adulte et de la fréquence des sensibilisations polliniques croisées.

Allergie respiratoire

En revanche les tests de dépistage de l'allergie respiratoire qui utilisent des mélanges d'aéroallergènes (acariens, poils d'animaux domestiques, moisissures, pollens) sont bien corrélés avec le diagnostic clinique d'allergie et sont indiqués en cas d'asthme ou de rhinite, quel que soit l'âge.

IgE spécifiques d'un seul allergène, IgE monospécifiques

La recherche d'un anticorps sérique IgE monospécifique est indiquée pour déterminer la responsabilité d'un *allergène* lorsque les tests cutanés — qui

doivent être privilégiés — ne sont pas possibles (dermatose évolutive) ou ininterprétables (dermographisme, aréactivité cutanée) ou encore lorsque les tests de provocation sont dangereux (certains aliments ou phanères d'animaux).

Ils sont également indiqués en cas de discordance entre les résultats des tests cutanés et l'histoire clinique ou pour établir une valeur de référence avant une désensibilisation.

Méthodes

La recherche s'effectue par des méthodes automatisables, dérivées du RAST (*RadioAllergoSorbent Test*) aujourd'hui abandonné.

Près de 500 allergènes peuvent être testés, acariens, allergènes professionnels, insectes, médicaments, parasites, pollens, la sensibilité et la spécificité des dosages variant d'un allergène à l'autre. La prise en charge par l'assurance maladie est limitée à cinq pneumallergènes et/ou trophallergènes.

Les résultats sont exprimés de façon différente selon les fabricants. Généralement, ils sont donnés en kU/L avec une échelle de correspondance entre les unités et des classes allant de 0 à 5, 6 ou 8 (classe 0 : IgE spécifiques indétectables, absence de sensibilité à l'allergène ; classe 6 : très forte concentration d'IgE, très forte sensibilité à l'antigène).

Interprétation

La présence dans le sérum d'une IgE spécifique d'un allergène donné n'implique pas l'existence d'une allergie vis-à-vis de cet antigène ; elle peut être l'indice d'une simple sensibilisation ou traduire une réponse à un autre allergène en cas de réactions croisées. À l'inverse, la négativité du dosage ne suffit pas à exclure la responsabilité de l'allergène si elle a été établie par d'autres examens.

La découverte de valeurs élevées des IgE spécifiques pour l'œuf, l'arachide et le poisson conduisent généralement à une prise en charge allergologique. La diminution progressive des IgE spécifiques au cours d'une désensibilisation est un argument en faveur de son efficacité et un indice utile pour en décider l'arrêt.

Des valeurs seuils d'IgE spécifiques pour le blanc d'œuf, le jaune d'œuf, le lait de vache, l'arachide, le poisson et les fruits à coque ont été proposées afin d'éviter la pratique de tests de provocation orale, ces valeurs seuils étant définies avec une probabilité à 95 % d'avoir un test de provocation positif. Depuis ont été publiées des valeurs seuils différentes d'une cohorte à l'autre. La Haute Autorité de Santé conseille de ne pas se fonder sur ces valeurs pour décider d'une éviction alimentaire.

Inflammation (marqueurs de l'–)

En cas d'inflammation, plusieurs protéines sont synthétisées par le foie sous l'influence des cytokines pro-inflammatoires : la céruléoplasmine, la C-réactive protéine (CRP), la ferritine, le fibrinogène, l'haptoglobine, l'orosomucoïde. Leur dosage aide à reconnaître un syndrome inflammatoire parmi la diversité des tableaux cliniques. Mais ce sont des marqueurs imparfaits, ne faisant le plus souvent que confirmer une impression clinique déjà forte.

Leur cinétique est différente d'une protéine à l'autre : la CRP, la procalcitonine peuvent atteindre en quelques heures des valeurs très élevées ; mais d'autres marqueurs comme le fibrinogène, l'haptoglobine, l'orosomucoïde ne s'élèvent que tardivement et faiblement. Plus tardifs encore sont la fraction C3 du complément et la céruléoplasmine. Très peu de marqueurs sont spécifiques : l'haptoglobine est également un marqueur d'hémolyse, l'orosomucoïde un marqueur d'atteinte tubulaire.

Objectifs du dosage

- Rappporter à une inflammation une fièvre prolongée inexplicquée, des polyarthralgies, des myalgies, une uvéite, une sécheresse buccale.
- Suivre l'évolution d'une maladie inflammatoire, évaluer la réponse au traitement.

Le dosage de la CRP est aujourd'hui le plus pratiqué (voir Fiche « C-réactive protéine »).

Valeurs usuelles

Principales protéines de l'inflammation

Protéines	Chez l'adulte	Délai d'apparition	Demi-vie
CRP	< 0,010 g/L	6 à 12 h	12 h
Orosomucoïde	0,5 à 1,25 g/L	24 à 48 h	3 à 6 jours
Haptoglobine	1 à 2 g/L	24 à 48 h	3 à 6 jours
Fibrinogène	2 à 4 g/L	> 48 h	
Alpha-1-antitrypsine	1,5 à 3 g/L	> 48 h	
Ferritine	30 à 280 µg/L	> 48 h	
Transferrine	2 à 3 g/L	> 48 h	

Inhibiteur de la C1 estérase (C1-INH)

L'inhibiteur de la C1 estérase (C1-INH) régule la voie classique d'activation du complément (*voir* Fiche « Complément »). En son absence, la voie classique du complément reste activée à l'occasion d'agressions diverses, et le clivage du facteur C4 et du facteur C2 libère des peptides vaso-actifs responsables de la formation d'œdèmes.

Valeurs usuelles

Dosage du C1-INH antigène (immunonéphélogramme).

► Entre 150 et 350 mg/L en moyenne.

(Certains laboratoires expriment les résultats en % de leur normale.)

Clinique : angio-œdème à bradykinine

Le déficit en C1-INH est responsable de l'angio-œdème à bradykinine (anciennement dénommé œdème angioneurotique).

La maladie se traduit par des œdèmes à répétition, blancs, mous, non prurigineux, de la peau (œdème de Quincke) et/ou des muqueuses apparaissant brutalement, durant de quelques heures à quelques jours, ou par des crises douloureuses abdominales ou des syndromes occlusifs (lorsque les œdèmes atteignent les muqueuses digestives). Elle est redoutable en raison du risque d'œdème mortel de la glotte qu'elle comporte. Ce risque est maximal après les extractions dentaires, les endoscopies bronchiques ou digestives.

L'angio-œdème peut être héréditaire de transmission autosomique dominante (80 % des cas environ) ou acquis dû à des autoanticorps anti-C1-INH synthétisés au cours de maladies auto-immunes ou de syndromes lymphoprolifératifs.

Le diagnostic repose sur la diminution de la concentration en C4 (< 150 mg/L) et en C1-INH (> 30 % de la valeur normale).

Le déficit en C1-INH peut être dû à un déficit quantitatif (angio-œdème de type 1, de loin le plus fréquent) ou à un déficit fonctionnel (type 2). La concentration de C1q est diminuée dans les formes acquises et normale dans les formes héréditaires.

Portrait biologique d'un angio-œdème à bradykinine :

- complément total (CH50) normal en dehors des crises ;
- dosage pondéral (néphélométrie) :
 - de C3 : normal ;
 - de C4 : très abaissé ;
 - de C1-INH : de 0 à 30 % de la valeur normale dans 90 % des cas (type 1) ;
- si le dosage pondéral de C1-INH est normal (type 2), le dosage fonctionnel montre que sa fonction est altérée.

INR (*International Normalized Ratio*) : rapport international normalisé

La mesure du temps de Quick (ou taux de prothrombine ou TP) est utilisée pour adapter les traitements par les AVK (Coumadine®, Préviscan®, Sintrom®) puisque trois des quatre facteurs de coagulation vitamine K-dépendants que dépriment ces anticoagulants oraux (le II, le VII, le X) sont mesurés par le TP.

Cette mesure dépend de la thromboplastine utilisée (généralement imposée par les fabricants d'automates mesurant le TP) et peut donc varier d'un laboratoire à l'autre. Pour harmoniser les résultats a été mis au point un indice dénommé ISI (index de sensibilité international) qui compare la thromboplastine utilisée par le laboratoire avec une thromboplastine internationale étalon. L'ISI de la thromboplastine de référence est de 1.

L'INR est le rapport du temps de Quick du malade sur celui du témoin (exprimés tous deux en secondes) élevé à la puissance ISI, selon la formule :

$$\text{INR} = \left(\frac{\text{Temps du malade}}{\text{Temps du témoin}} \right)^{\text{ISI}}$$

L'INR compare donc le TP d'un patient à celui d'un sujet ne recevant pas d'AVK. Chez un sujet non traité, l'INR est égal à 1. Plus un patient traité par AVK est hypocoagulé, plus l'INR augmente et dépasse 1.

Depuis 2003, l'INR est en France le seul test réglementairement recommandé pour surveiller les traitements par les AVK.

Valeurs usuelles

L'INR est de 1 lorsque, l'ISI étant de 1, le temps de Quick du malade égale celui du témoin.

Chez un sujet normal non traité

- ▶ L'INR se situe entre 0,8 et 1,2.

Chez un patient traité par AVK

- ▶ Un INR inférieur à 2 indique une dose insuffisante.
- ▶ Un INR supérieur à 5 indique un risque hémorragique accru.

Conduite d'un traitement par les AVK

Début du traitement

Les traitements par les AVK sont commencés à une dose moyenne, généralement 1 comprimé par jour en une prise, le soir de préférence. Le premier INR de contrôle est réalisé à la 48^e heure.

Les ajustements se font ensuite par $\frac{1}{4}$ de cp. ou $\frac{1}{2}$ cp. selon le médicament, en fonction des résultats des examens pratiqués 2 fois par semaine jusqu'à ce que l'INR « cible » soit obtenu à deux mesures consécutives. Ils sont ensuite effectués toutes les semaines, puis tous les mois.

Cible

L'INR « cible » dépend de l'affection pour laquelle le traitement est prescrit. Dans la plupart des cas, il doit se situer entre 2 et 3. Dans quelques cas, il est plus élevé, compris entre 3 et 4,5, selon le tableau suivant.

INR cible.

Indications	INR
<ul style="list-style-type: none"> - Traitement à la phase aiguë d'une thrombose ou d'une embolie pulmonaire - Prévention des embolies systémiques en cas d'infarctus du myocarde, de cardiopathie valvulaire, d'arrêt cardiaque par fibrillation auriculaire - Préventions primaire et secondaire des thromboses veineuses 	2 à 3
<ul style="list-style-type: none"> - Prothèses valvulaires mécaniques - Embolies systémiques récidivantes - Thrombose associée à des anti-phospholipides 	3 à 4,5

Lorsqu'un traitement par AVK est substitué à une héparinothérapie, cette dernière est poursuivie au moins jusqu'à ce que l'INR cible soit obtenu à deux dosages consécutifs. Lorsqu'une héparinothérapie est substituée à un traitement oral (chirurgie), l'héparine est débutée lorsque l'INR mesuré après l'interruption de l'AVK est $< 1,25$.

Surveillance et arrêt

Le risque hémorragique croît avec l'augmentation de l'INR, qui ne doit pas dépasser 5.

De nombreux médicaments interfèrent avec les AVK. L'INR doit être mesuré 3 ou 4 jours après l'introduction ou l'arrêt d'un nouveau médicament. Il en est de même en cas d'affection intercurrente, de troubles digestifs.

Il est inutile — contrairement à une idée reçue — d'arrêter les AVK en diminuant progressivement les doses. Lorsque les AVK sont arrêtés brutalement, leurs effets s'épuisent progressivement.

Des dispositifs d'automesure de l'INR sont aujourd'hui disponibles, qui permettent le contrôle au domicile des traitements par les AVK. L'HAS n'en recommande l'usage que chez les enfants traités au long cours par les AVK.

Surveillance d'un traitement par AVK* :

- INR : 2,5 : idéal !
- INR < 2 : anticoagulation insuffisante.
- INR > 3 : excès d'anticoagulant.
- INR > 5 : risque hémorragique.

*Sauf valvulopathie ou prothèse valvulaire

Insuline

L'insuline est la seule hormone hypoglycémisante. Elle est sécrétée par le pancréas, sous la forme d'une pro-insuline qui est clivée en insuline et peptide C. En réponse à un apport alimentaire glucidique, sa concentration monte dans le sang avec un pic vers la 30^e minute et un retour à la normale vers la 90^e minute. Le jeûne freine la sécrétion d'insuline.

Précautions de prélèvement

Sang prélevé sur tube sec ou EDTA. Éviter toute hémolyse qui diminue la concentration d'insuline.

Les diabétiques traités par l'insuline (même humaine) peuvent développer des anticorps anti-insuline, qui perturbent le dosage de l'insuline totale sérique. Dans ce cas, doser l'insuline dans le surnageant après avoir précipité les immunoglobulines par le polyéthylène glycol (PEG) immédiatement après le prélèvement.

Valeurs usuelles

Les résultats sont généralement donnés en μUI ; pmol dans certaines techniques de dosage.

Dans le plasma.

Insuline

- ▶ 2 à 17 $\mu\text{UI}/\text{mL}$ (14 à 117 pmol/L) à jeun.
- ▶ 60 à 120 $\mu\text{UI}/\text{mL}$ entre la 30^e et la 60^e minute d'une épreuve d'hyperglycémie provoquée.

On peut retenir (en moyenne)

- ▶ Pro-insuline : 8 pmol/L, 1,2 $\mu\text{UI}/\text{mL}$.
- ▶ Insuline : 40 pmol/L, 6 $\mu\text{UI}/\text{mL}$.
- ▶ Peptide C : 400 pmol/L.

Clinique

Diabète sucré

Dans le diabète sucré insulino-dépendant (type 1), l'insulinémie est diminuée ou très basse à jeun et n'augmente pas au cours d'une hyperglycémie provoquée. Elle est normale ou élevée dans le diabète non insulino-dépendant (type 2). Le dosage de l'insuline — inutile pour le diagnostic ou la surveillance du diabète sucré — n'est utilisé que dans le cadre de recherches.

Hypoglycémies

Nésidioblastomes (insulinomes)

Les nésidioblastomes sont des tumeurs, le plus souvent bénignes et uniques, du pancréas, sécrétant de l'insuline. Elles se révèlent par des hypoglycémies sévères inférieures à 2,20 mmol/L se traduisant par des troubles neurologiques le matin à jeun ou à l'effort, et une prise de poids.

Le diagnostic est porté après une épreuve de jeûne de 72 heures pratiquée dans un service spécialisé (elle est positive deux fois sur trois dès la 24^e heure). En cas d'insulinome, la glycémie s'effondre, tandis que l'insulinémie reste normale ou peu abaissée, inadaptée à la glycémie. La concentration de pro-insuline est souvent plus élevée que celle d'insuline avec un rapport pro-insuline/insuline > 0,25. Le peptide C élevé confirme qu'il ne s'agit pas d'une hypoglycémie factice.

L'adénome est le plus souvent de petite taille (moins de 2 cm). Sa localisation préopératoire est toutefois possible en utilisant l'échographie et l'échoendoscopie.

Hypoglycémies factices

Les hypoglycémies factices, dues à l'injection clandestine d'insuline, surviennent à jeun mais aussi en postprandial, ce qui attire l'attention. En dépit de l'hypoglycémie, l'insuline est élevée ou normale alors que le peptide C est très bas ou nul (*voir* Fiche « Peptide C »).

Iode (iodurie)

L'iode apporté par l'alimentation est nécessaire à la synthèse des hormones thyroïdiennes. La mesure de l'iodurie, bon témoin des apports iodés, permet de détecter surcharges (médicamenteuses) et carences (chez la femme enceinte).

Précautions de prélèvement

Le dosage (délicat) de l'iodémie plasmatique n'est plus pratiqué. Pour le dosage des iodures urinaires, recueillir les urines de 24 heures sur HCl à 1 % dans un bocal lavé à l'eau déminéralisée.

Valeurs usuelles

À titre indicatif.

- ▶ Iodémie (iode protéique) : 40 à 100 $\mu\text{g/L}$ (300 à 800 nmol/L).
- ▶ Iodurie : 100 à 300 $\mu\text{g/24 h}$ (800 à 2 400 nmol/24 h), en tout cas > 100 $\mu\text{g/24 h}$, ce qui correspond aux besoins quotidiens.

Facteur de conversion :

- $\mu\text{g} \times 7,87 = \text{nmol}$.
- $\text{nmol} \times 0,127 = \mu\text{g}$.

Clinique

Surcharges iodées

Les surcharges iodées s'observent après injections de produits de contraste iodés, après traitement par certains médicaments, principalement l'amiodarone (Cordarone® : 75 mg d'iode par comprimé). Elles peuvent être responsables d'une thyrotoxicose.

Il peut s'agir de la transformation d'un goitre multinodulaire ancien en goitre multinodulaire toxique ou d'une hyperthyroïdie isolée. Dans le premier cas, la thyroïde est hypervascularisée à l'échographie et la scintigraphie montre des zones de fixation ; dans le second, l'échographie est hypoéchogène et la scintigraphie blanche.

L'iodurie — augmentée pendant toute la durée du traitement — persiste après son arrêt jusqu'à disparition complète de l'imprégnation tissulaire adipeuse et musculaire.

Attention !

Ne confondez pas les hyperthyroïdies à la Cordarone® avec le retentissement biologique habituel de ce traitement !

Sous Cordarone® :

- la T4 libre est élevée car la cordarone inhibe la désiodation périphérique de la T4 (par la monodéiodase de type 1) vers la T3 au profit de la rT3 ;
- la T3 libre est diminuée ou normale ;
- la TSH est normale ou légèrement élevée.

La prise au long cours d'amiodarone peut aussi conduire (notamment chez les femmes âgées prédisposées ayant des anticorps anti-thyréoperoxydase) à une hypothyroïdie, souvent associée à une thyroïdite auto-immune.

Femme enceinte

Chez la femme enceinte, les besoins en iode augmentent, passant à 200 µg par jour. Une carence relative peut se manifester chez la mère par un goitre, une élévation de la TSH et une hypothyroïdie chez le fœtus.

L'HAS recommande de doser la TSH chez les femmes susceptibles d'avoir une carence iodée et de traiter celles dont la TSH est > 3 UI/L, la valeur cible étant fixée à 2,5 UI/L.

Études épidémiologiques

La carence iodée est très répandue dans le monde (Afrique, Amérique andine, Inde). Elle est recherchée par la mesure de l'iodurie. D'après l'OMS, un apport alimentaire optimal d'iode se traduit par une iodurie entre 100 et 200 µg/24 h. Une carence légère est évoquée pour des valeurs comprises entre 50 et 99 µg/j, une carence modérée pour des valeurs de 20 à 49 µg/L, une carence sévère au-dessous de 20 µg/j.

En cas de carence légère, l'euthyroïdie est généralement maintenue. Une carence modérée entraîne une hypothyroïdie infraclinique avec TSH augmentée, production préférentielle de T3 au lieu de T4, souvent un goitre. Une carence sévère provoque des hypothyroïdies frustes avec goitre diffus ou multinodulaire, des retards mentaux.

La carence en iode est prévenue, en France, par l'iodification du sel de table.

Médecine du travail

Une iodurie > 400 µg/24 h indique une exposition anormale à l'iode.

Ionogramme plasmatique

L'ionogramme plasmatique, ou dosage des principaux électrolytes du plasma, est de pratique courante car il permet de juger de l'hydratation et de l'équilibre acido-basique.

Valeurs usuelles

Cations

	mmol/L	mEq/L
Na ⁺	142	142
K ⁺	5	5
Ca ⁺⁺	2,5	5
Mg ⁺⁺	1	2
Autres		1
Total		155

Anions

	mmol/L	mEq/L
Cl ⁻	102	102
HCO ₃ ⁻	27	27
Phosphates	1	2
Protéines		16
Autres	4,5	8
Total		155

Clinique

Se reporter aux fiches consacrées à chacun des électrolytes : bicarbonates, calcium, chlore, phosphates, potassium, sodium.

Trou anionique (TA)

Le trou anionique (TA) plasmatique représente la différence entre les cations mesurés et les anions mesurés. Cette différence est due à ce que les analyses biologiques mesurent la plupart des cations mais un nombre plus restreint d'anions. Étant donné que le sodium et le potassium sont

les principaux cations mesurés et que le chlore et les bicarbonates sont les principaux anions mesurés, le trou anionique est donné par la formule :

$$\text{TA} = (\text{Na}^+ + \text{K}^+) - (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-).$$

Il correspond pour l'essentiel à des anions protidiques difficiles à doser. Il doit être ajusté à l'albuminémie : toute baisse de 10 g de l'albuminémie diminue le trou anionique d'environ 2,5 mmol/L.

Dans le trou anionique « simplifié », le potassium n'est pas pris en compte :

$$\text{TA « simplifié »} = \text{Na}^+ - (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-).$$

Valeurs usuelles

Trou anionique

- ▶ TA = 16 ± 4 mmol/L.
- ▶ TA « simplifié » = 12 ± 4 mmol/L.

Acidoses métaboliques

En cas d'acidose métabolique (voir Fiche « Bicarbonates »), le calcul du trou anionique distingue :

- les acidoses métaboliques à trou anionique augmenté, ou *normochlorémiques*, liées à une consommation des bicarbonates qui diminuent dans la colonne des anions → le TA se creuse ;
- les acidoses métaboliques à trou anionique normal, dites *hyperchlorémiques*, liées à une perte de bicarbonates où les bicarbonates sont remplacés par du chlore dans la colonne des anions → le TA ne change pas.

Acidoses normochlorémiques

Les acidoses normochlorémiques sont les plus habituelles et les plus urgentes.

Les principales sont les acidoses endogènes. Le contexte clinique permet de les reconnaître facilement : acidocétose diabétique, acidose lactique, acidose des insuffisances rénales chroniques évoluées.

En l'absence de cause endogène, il faut penser à une acidose toxique. Parmi les plus fréquentes figurent les intoxications au méthanol (alcool à brûler), à l'éthylène glycol (antigel), à la chloroquine et à la Dépakine®, ces deux dernières s'accompagnant d'une hyperlactatémie.

Acidoses hyperchlorémiques

Les acidoses à trou anionique normal ou peu augmenté, dites hyperchlorémiques, sont dues à des pertes digestives ou rénales de bicarbonates :

- les pertes digestives de bicarbonates s'observent au cours des diarrhées chroniques ;
- les pertes urinaires de bicarbonates sont le fait des acidoses tubulaires rénales (*voir* Fiche « Bicarbonates »).

Diminutions du trou anionique

La diminution du trou anionique, rare, n'a pas grand intérêt sémiologique. Elle s'observe :

- en cas d'augmentation des cations indosés, comme dans l'intoxication massive par le lithium (avec lithiémie > 3 ou 4 mmol/L) ;
- en cas de réduction des anions indosés, comme dans les grandes hypoalbuminémies (des cirrhoses, des syndromes néphrotiques, les dénutritions sévères).

Osmolalité plasmatique

La pression osmotique du plasma peut être mesurée par cryoscopie. Elle est habituellement fournie par les automates. Sinon, il est possible de l'estimer approximativement mais rapidement à l'aide de la formule :

Osmolalité plasmatique (en mOsm/kg) = Natrémie (en mmol/L) \times 2 + 10.

Cette formule n'est valable que tant que les concentrations de glucose et d'urée restent proches de la normale. Si tel n'est pas le cas, l'osmolalité se calcule ainsi :

Osmolalité plasmatique = Natrémie (en mmol/L) \times 2 + Glycémie (en mmol/L) + Urée (en mmol/L) + éventuellement Alcool (en mmol/L).

Valeurs usuelles

Osmolalité plasmatique

- 290 à 300 mOsm/kg d'eau.

Hyperosmolalité plasmatique

L'hyperosmolalité est rare mais grave, faisant courir un risque de mortalité élevé (de l'ordre de 30 %).

C'est le signe majeur des « comas » hyperosmolaires survenant chez les sujets souffrant d'un diabète de type 2. Ils se traduisent par des troubles de la conscience associés à une déshydratation globale. Il n'y a pas de polypnée.

L'osmolalité est > 350 mmol/L, la glycémie élevée > 6 g/L (33 mmol/L). La natrémie corrigée (Na mesuré (en mmol/L) + 1,6 \times [Glycémie (en g/L) - 1]) est augmentée. Il n'y a pas de cétose ni d'acidose (pH > 7,30).

L'hyperosmolalité est surtout observée chez les sujets âgés, lorsque des apports d'eau insuffisants ne corrigent pas les pertes hydriques. L'osmolalité déclenche une sensation de soif qui, si elle est satisfaite, la corrige aussitôt. L'hyperosmolalité ne s'observe donc que chez des patients privés de la possibilité de boire : confus, comateux, grabataires, vieillards abandonnés, opérés mal surveillés. Elle est considérée comme un indice de négligence dans les institutions pour personnes âgées.

Hypo-osmolarité plasmatique

Une hypo-osmolalité plasmatique peut être due à une diminution du capital sodique après des pertes urinaires (diurétiques le plus souvent, insuffisance surrénale aiguë) ou digestives (aspirations, vomissements, diarrhée).

Elle peut être le reflet d'une rétention d'eau pure, comme en réalisent les surcharges hydriques chez l'anurique, les pertes hypotoniques corrigées par de l'eau pure (vomissements), surtout les sécrétions inappropriées d'ADH (*voir* Fiche « Sodium sanguin »).

Ionogramme urinaire

La mesure de la concentration des électrolytes dans les urines (sodium, potassium, chlorure), associée à celle de l'osmolarité et du pH, contribue au diagnostic des désordres électrolytiques. Le plus souvent, l'ionogramme urinaire se réduit à la détermination du sodium et du potassium, le chlore étant difficile à interpréter.

Précautions de prélèvement

Recueil des urines de 24 heures contrôlé par la mesure de la créatinine.
Dans certains cas particuliers, dosage du sodium et du potassium sur une miction.

Valeurs usuelles

Il n'y a pas de valeurs fixes pour les électrolytes urinaires puisque le rein adapte en permanence l'excrétion des différents solutés à l'apport alimentaire.

En état stable, en l'absence de diarrhée ou de sueurs abondantes, chez un sujet se nourrissant normalement :

- ▶ Sodium : 50 à 300 mmol/24 h.
- ▶ Potassium : 25 à 130 mmol/24 h.
- ▶ Chlorure : 50 à 250 mmol/24 h.

Les reins sont capables d'élargir largement ces valeurs : de 0 à 400 mmol/24 h pour le sodium et le chlorure et de 50 à 200 mmol/24 h pour le potassium en fonction des apports.

Chez l'enfant de moins de 2 ans

Il a été proposé de rapporter les valeurs des électrolytes à la créatinine urinaire :

- ▶ Na/Créatinine : 6,2 à 40,7 (rapport molaire).
- ▶ K/Créatinine : 2,5 à 20,6 (rapport molaire).

Osmolarité urinaire

Chez le sujet normal, l'osmolarité urinaire peut être estimée par calcul à partir de la formule suivante :

$$U_{\text{osm}} (\text{mOsmol/kg}) = [(\text{Na} + \text{K}) \times 2] + \text{Urée}.$$

L'osmolarité urinaire est un marqueur du fonctionnement tubulaire. Chez un sujet normal dont les tubules sont intacts et chez lequel l'ADH est

présente, l'urine excrétée est hypertonique, à peu près deux fois celle du plasma (600 à 800 mOsm/L).

Elle peut varier beaucoup : de 50 mOsm/L pour des urines très diluées (diabète insipide) à 1 200 mOsm/L pour des urines très concentrées. Sa mesure peut être utile pour juger du niveau de sécrétion d'ADH.

Natriurèse

La natriurèse est le *débit* urinaire du sodium. Elle varie, comme on l'a dit, avec les apports sodés, se situant entre 100 mmol (soit 6 g de sel) et 200 mmol (soit 12 g de sel) par 24 heures. Les sorties extra-urinaires par voie digestive (0,5 à 5 mmol/24 h) et par la sueur (15 à 20 mmol/24 h) sont très faibles.

L'étude de la natriurèse est utile pour localiser des déplétions sodées :

- en cas de pertes extrarénales (digestives), la natriurèse est faible, inférieure à 10 mEq/L ou 24 heures et le rapport Na/K urinaire (normalement > 1) devient < 1 ;
- en cas de pertes rénales, la natriurèse est supérieure à 20 mEq/L ou 24 heures malgré la déplétion sodée, et le rapport Na/K urinaire reste > 1 ;
- en cas d'hyponatrémie, la natriurèse est conservée lorsque le pouvoir de dilution des urines est perdu (sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique) ; la natriurèse est effondrée dans les autres cas.

La détermination de la natriurèse est intéressante pour apprécier le suivi d'un régime hyposodé ; la natriurèse doit être basse inférieure à 50 mmol (3 g de sel).

Natriurie

La natriurie est la *concentration* du sodium urinaire et non plus son débit. Elle peut être utilisée en urgence pour affirmer le caractère fonctionnel ou organique d'une insuffisance rénale aiguë lorsque le contexte clinique ne le permet pas :

- dans l'IRA fonctionnelle, la réabsorption proximale et distale du sodium par des tubules intacts est intense :
 - la natriurie est donc basse, < 20 mmol/L ;
 - le rapport Na/K est inférieur à 1 ;
- en cas d'insuffisance rénale parenchymateuse (organique), les capacités de réabsorption tubulaire sont altérées : le sodium est mal réabsorbé :
 - la natriurie dépasse 40 mmol/L ;
 - le rapport Na/K est supérieur à 1.

Les patients ayant une IRA fonctionnelle tendent à avoir une osmolalité urinaire de plus de 500 mOsm/kg d'eau. En revanche, en cas d'insuffisance rénale parenchymateuse, l'osmolalité urinaire reste < 250 mOsm/kg d'eau (proche du plasma).

Les indices urinaires permettant de différencier IRA fonctionnelle et IRA organique sont résumés dans le tableau ci-dessous.

Insuffisance rénale fonctionnelle *versus* insuffisance rénale organique

	Insuffisance rénale fonctionnelle	Insuffisance rénale organique
Urée/Créatinine plasmatiques	> 100	< 50
Concentration urinaire Na (mmol/L)	< 20	> 40
Fraction d'excrétion du sodium (%)	< 1	> 2
Osmolalité urinaire	> 500	< 250

La fraction d'excrétion du sodium (FENa) n'est autre que la clairance du sodium rapportée à celle de la créatinine : Fraction d'excrétion du sodium (FENa) = Clairance Na/Clairance Créat. = $(UNa/PNa) \times (PCr/UCr)$, où UNa et PNa sont la concentration de sodium dans les urines et le plasma, PCr et UCr la concentration de créatinine dans le plasma et les urines.

Kaliurèse

En pratique courante, la kaliurèse n'est mesurée que pour rechercher la cause d'une hypokaliémie mal expliquée.

Une excrétion urinaire de potassium inférieure à 10 mmol/24 h suggère une perte extrarénale par diarrhées ou vomissements répétés. Une excrétion de plus de 20 mmol/24 h oriente vers des pertes urinaires (diurétiques, hypercorticismes, certaines tubulopathies).

Isoniazide

L'isoniazide (INH) est éliminé après formation d'un dérivé acétylé inactif et hépatotoxique. Il existe, dans la population générale, deux groupes de sujets génétiquement déterminés, les acétyleurs rapides et les acétyleurs lents. Après une prise d'INH, la concentration sérique du médicament diminue rapidement chez les premiers, les exposant à une inefficacité thérapeutique, lentement chez les seconds les exposant aux accidents hépatiques.

Objectifs du dosage

- Adapter la posologie de l'INH en fonction des facultés d'acétylation du patient.

Valeurs usuelles

- ▶ Au cours d'un traitement par l'INH, il est recherché une concentration sérique entre 1 et 2 mg/L (7,3 à 14,6 $\mu\text{mol/L}$).
- ▶ Seuil toxique : 20 mg/L.

Clinique

Traitements par l'INH

Le dosage de l'isoniazide est demandé au début du traitement d'une tuberculose où l'INH est habituellement associé à de la rifampicine. Il se pratique 3 heures après la prise de 5 mg/kg d'INH.

Le laboratoire classe le malade en acétyleur rapide ou lent. Il précise la dose quotidienne souhaitable pour obtenir une concentration sérique optimale, thérapeutique et non toxique. Celle-ci est généralement obtenue par des posologies d'environ 3 mg/kg chez les acétyleurs lents, de 6 mg/kg chez les acétyleurs rapides.

Intoxications par l'INH

Une intoxication se manifeste pour des doses supposées ingérées > 80 mg/kg. Elle se traduit par un coma convulsif. Une acidose métabolique prononcée avec trou anionique important est habituelle.

Lactate déshydrogénase (LDH)

La LDH catalyse, en aérobose, la transformation du lactate en pyruvate, qui entre dans la néoglucogenèse, et, en milieu anaérobie, la conversion du pyruvate en lactate. C'est une enzyme peu spécifique, présente dans la plupart des tissus (foie, cœur, poumons, éléments figurés du sang). Elle est composée de quatre sous-unités de deux types, H (*Heart*) et M (*Muscle*), codées par des gènes différents et donnant lieu à cinq isoenzymes, dont la répartition tissulaire et la mobilité électrophorétique sont différentes.

Précautions de prélèvement

Prélèvement sur tube sec (l'oxalate, l'héparine, le fluor modifient l'activité). Éviter toute hémolyse qui fausse le dosage, car la concentration de LDH dans les hématies est 100 fois plus grande que dans le plasma.

Valeurs usuelles

(À 37 °C.)

- ▶ Chez l'adulte < 240 UI/L.
- ▶ La concentration de la LDH augmente au cours des 6 derniers mois de la grossesse, jusqu'à doubler ou tripler au moment de l'accouchement.
- ▶ Elle est plus élevée chez les enfants.

Clinique

Le caractère ubiquitaire de l'enzyme diminue beaucoup l'intérêt de son dosage qui, en cas d'augmentation, doit être complété par celui d'autres marqueurs.

Anémies hémolytiques

L'augmentation des LDH confirme, s'il en est besoin, le caractère hémolytique d'une anémie régénérative.

Leucémies lymphoïdes chroniques (LLC)

Au cours d'une LLC, une augmentation des LDH est en faveur d'un syndrome de Richter (apparition d'un lymphome de haut grade au cours d'une LLC se traduisant par un amaigrissement, une fièvre prolongée, l'augmentation de volume d'une ou plusieurs adénopathies).

Tumeurs malignes

L'activité LDH augmente au cours de nombreux processus néoplasiques : c'est un élément de mauvais pronostic au cours des myélomes, des lymphomes.

Les LDH sont, avec l'AFP et les β -hCG des marqueurs du cancer du testicule (voir Fiche « Alpha-fœtoprotéine »).

Hépatites

Dans les hépatites, l'élévation des LDH, qui est parallèle à celle des aminotransférases, témoigne d'une cytolyse.

Affections musculaires

Les myopathies, les myosites, les rhabdomyolyses élèvent les LDH.

Pleurésies à liquide clair

Le dosage des LDH dans le liquide pleural permet de déterminer la nature exsudative d'un épanchement. Selon Light, le liquide est un exsudat s'il présente au moins l'un des critères suivants :

- rapport protéines pleurales/protéines sériques $> 0,5$;
- LDH du liquide pleural > 200 UI/L ;
- rapport LDH plèvre/LDH sérum $> 0,5$.

Les LDH ne sont plus utilisées comme marqueurs d'embolie pulmonaire ou d'insuffisance coronaire.

Lavage bronchoalvéolaire (LBA)

Le lavage bronchoalvéolaire a pour objet de recueillir des cellules, des protéines, des agents infectieux, des particules minérales, susceptibles de se trouver dans les alvéoles pulmonaires.

Technique

Le lavage bronchoalvéolaire s'effectue au cours d'une fibroscopie bronchique.

De 100 à 300 mL de sérum physiologique stérile et tiède sont injectés par fractions de 20 à 50 mL dans une bronche segmentaire ou sous-segmentaire. Le liquide est ensuite récupéré par aspiration douce et recueilli sur des tubes plastiques siliconés stériles.

Après centrifugation, le culot cellulaire est examiné ; les cellules sont comptées et identifiées et une étude microbiologique est réalisée. Des particules inorganiques peuvent être recherchées en microscopie optique et électronique (corps asbestosiques, particules minérales fibreuses et non fibreuses). Dans le surnageant peuvent être éventuellement dosés l'albumine les immunoglobulines, des enzymes, des marqueurs tumoraux, etc.

Objectifs de l'examen

Le LBA a deux indications principales :

- la recherche d'une cause, bactérienne ou non, à l'origine d'une pneumonie non améliorée par un traitement antibiotique bien conduit ou survenant chez un immunodéprimé ;
- l'évaluation d'une pneumonie interstitielle diffuse.

Contre-indications

Le LBA entraîne une chute transitoire du VEMS et du débit expiratoire de pointe. Il provoque une hypoxie modérée.

Il est de règle de s'abstenir de cet examen chez les patients ayant :

- un VEMS < 1 L ;
- une PaO₂ < 60 torrs ;
- une PaCO₂ > 50 torrs ;
- ou souffrant d'insuffisance cardiaque.

L'existence d'une bronchite aiguë n'est pas gênante, mais elle rend ininterprétables les résultats obtenus. L'examen doit donc être différé.

Valeurs usuelles

Le liquide recueilli est normalement clair. Il est brunâtre chez les fumeurs, hémorragique au cours des hémosidéroses, lactescent en cas de protéinose alvéolaire.

Cellularité

Le LBA normal est composé essentiellement de macrophages.

- ▶ 50 000 à 200 000 cellules/mL dont :
 - 80 à 90 % de macrophages ;
 - 5 à 10 % de lymphocytes ;
 - < 3 % de neutrocytes ;
 - < 1 % d'éosinophiles ;

Un liquide à la cellularité très augmentée (> 500 000) mais sans modification des proportions témoigne d'un tabagisme.

Biochimie

(Résultats à interpréter avec prudence.)

- ▶ Albumine : 20 mg/L.
- ▶ Immunoglobulines :
 - IgG : 2,5 à 10 mg/L ;
 - IgA : 2,5 à 5 mg/L ;
 - IgM : 100 µg/L.
- ▶ Transferrine : 0,4 µg/mL.
- ▶ Lipides du surfactant :
 - polaires 60 à 80 µg/mL ;
 - non polaires 40 à 50 µg/mL.

Clinique

Infections pulmonaires

Chez l'immunodéprimé, le LBA permet de reconnaître :

- une aspergillose (filaments mycéliens) ;
- une infection à CMV (cellules à inclusions) ;
- une pneumocystose (PCR à *Pneumocystis jirovecii*).

Au cours d'une pneumonie résistant à un traitement antibiotique bien conduit, l'examen microscopique, la culture, éventuellement la PCR du liquide de lavage identifient la bactérie responsable.

Pneumopathies infiltrantes diffuses

Le LBA concourt au diagnostic des pneumopathies infiltrantes diffuses, évoquées devant une dyspnée, des crépitations fins à l'auscultation, un

hippocratisme digital, plus souvent découvertes par l'imagerie lorsqu'elle montre des opacités linéaires, micronodulaires, alvéolaires, en verre dépoli ou en rayons de miel.

Le terme regroupe plusieurs entités. Trois sont fréquentes : la sarcoïdose, la fibrose pulmonaire idiopathique et les connectivites respiratoires qui représentent, à elles trois, la moitié des cas.

Un liquide de lavage riche en lymphocytes (plus de 10 %, souvent 20 ou 30 %) témoigne d'une alvéolite lymphocytaire et fait discuter d'abord une *sarcoïdose* surtout s'il existe une augmentation du rapport CD4/CD8 > 2, plus rarement une pneumopathie d'hypersensibilité ou alvéolite allergique extrinsèque (maladie des éleveurs d'oiseaux, poumon du fermier, des fromagers...) si l'augmentation des lymphocytes porte sur les CD8 avec un rapport CD4/CD8 < 2.

Un liquide riche en polynucléaires (plus de 5 % de neutrocytes) témoigne d'une alvéolite neutrophile, signe d'une *fibrose pulmonaire idiopathique* ou d'une pneumopathie infiltrante diffuse associée aux connectivites (sclérodermie et myosites surtout, mais aussi, polyarthrite rhumatoïde, Gougerot, Sharp, etc.).

Un liquide riche en éosinophiles, (plus de 2 % d'éosinophiles souvent 20 voire 50 %) évoque une granulomatose éosinophilique avec polyangéite (anciennement *angéite de Churg et Strauss*), une pneumopathie chronique à éosinophiles (maladie de Carrington).

Une cellularité importante avec en outre augmentation du pourcentage des neutrophiles, des éosinophiles et des lymphocytes (« alvéolite panachée ») suggère le diagnostic d'histiocytose pulmonaire langerhansienne de l'adulte, que confirme la présence de cellules de Langerhans dont plus de 5 % sont CD1a⁺ lorsqu'elles sont marquées par les anticorps anti-CD1.

À retenir

- Prédominance lymphocytaire : sarcoïdose (CD4 prédominants), pneumopathie d'hypersensibilité (à CD8).
- Prédominance d'éosinophiles : granulomatose éosinophilique avec polyangéite, pneumonie médicamenteuse.
- Prédominance de neutrophiles : fibrose pulmonaire idiopathique, pneumonie interstitielle liée aux connectivites.
- Formule panachée et présence de > 5 % de cellules CD1a⁺ : histiocytose X (granulomatose à cellules de Langerhans).

Légionellose (à *Legionella pneumophila*)

Les légionelloses (maladie des légionnaires) sont des pneumonies dues à *Legionella pneumophila*, une bactérie transmise par les aérosols d'eau tiède (douches, climatisation).

Clinique

Le diagnostic est évoqué devant :

- une pneumonie apparemment banale mais survenant dans un contexte épidémique ou d'exposition à de l'eau stagnante ;
- une pneumonie systématisée bilatérale, sans signes ORL, s'accompagnant de diarrhée ou de confusion, d'une cytolyse hépatique ou d'hyponatrémie ;
- une pneumonie bactérienne résistant à un traitement probabiliste par les bêtalactamines bien conduit.

Diagnostic biologique

Recherche d'antigènes solubles urinaires

Le diagnostic repose sur la détection dans les urines des antigènes solubles de *L. pneumophila* de séro groupe I (en cause dans 80 % des cas). Ce test simple et rapide, dont le résultat peut être rendu en moins de 4 heures (ELISA) voire en 15 minutes (immunochromatographie), est sensible (80 %) et très spécifique (99 %). Il est positif dès le début de la maladie (2 à 3 jours après l'apparition des signes cliniques) et le reste même après un traitement antibiotique actif. Il permet un traitement antibiotique adapté précoce dont dépend le pronostic.

En cas de recherche négative alors que la suspicion clinique est forte, demander une PCR sur « prélèvement respiratoire bas » (aspiration bronchique, LBA).

Culture

La culture des légionelles est indispensable pour localiser la source de contamination. Elle peut se faire à partir de l'expectoration (éventuellement d'un LBA) ou à partir d'une hémoculture.

Elle est lente (de 5 à 10 jours), nécessitant des milieux spéciaux, généralement réalisée au Centre national de référence (CNR). L'identification se fait en IF au moyen d'anticorps monoclonaux.

En cas de culture négative, ce typage peut être réalisé par la méthode *nested-SBT* (*Sequence-Based Typing*).

Sérologie

Les anticorps sériques détectés en ELISA ou par immunofluorescence indirecte sur un mélange d'antigènes provenant de légionelles de sérogroupes différents, apparaissent tardivement, après le 15^e jour, alors que le traitement antibiotique spécifique par macrolide et/ou quinolones ou rifampicine a déjà été mis en route. Le sérodiagnostic est donc un diagnostic de confirmation.

Exiger un quadruplement du titre à 2 examens successifs à 2 semaines d'intervalle pour mettre en évidence une séroconversion.

Les légionelloses sont des maladies à déclaration obligatoire à l'ARS.

LH

voir Folliculostimuline (FSH) et hormone lutéinisante (LH)

LH-RH (épreuve à la –)

La LH-RH (*Luteinizing Hormone Releasing Hormone*) est l'ancien nom de la gonadolibérine, ou GnRH (*Gonadotropin Releasing Hormone*), hormone hypothalamique stimulant la synthèse et la sécrétion de la FSH et de la LH par l'antéhypophyse.

L'épreuve cherche à évaluer la capacité de l'hypophyse à sécréter des gonadotropines en injectant un décapeptide de synthèse, analogue à la gonadolibérine, et en mesurant la réponse en LH et, à un moindre degré, en FSH.

Technique de l'épreuve

Injection IV lente de 100 µg de LH-RH (LHRH Ferring 100®), le matin à jeun (100 µg/m² de surface corporelle chez l'enfant). Prélèvements sanguins pour dosage de FSH, de LH, de la sous-unité α, à 0, 15, 30, 60, 90 minutes et éventuellement 120 minutes. Porter immédiatement au laboratoire pour centrifugation et congélation immédiate.

Valeurs usuelles

- ▶ Chez l'homme et chez la femme en phase folliculaire :
 - la LH augmente nettement ($\times 3$ ou $\times 4$) à la 30^e minute ;
 - la FSH de façon plus modeste ($\times 2$) à la 60^e minute.
- ▶ Chez la femme, la réponse de la LH est maximum dans les 48 heures qui entourent l'ovulation.
- ▶ Chez l'enfant, la réponse est limitée tant en FSH qu'en LH tant que la puberté ne s'est pas établie.

Clinique

Dans les deux sexes

L'épreuve évalue le fonctionnement de l'axe gonadotrope.

Les réponses sont faibles ou nulles à partir de valeurs de base normales ou basses dans les insuffisances antéhypophysaires, vasculaires, idiopathiques ou tumorales.

Noter toutefois que la même réponse peut se voir dans les insuffisances hypothalamiques profondes où les cellules hypophysaires n'ont jamais été stimulées. C'est le cas des hypogonadismes hypothalamiques hypogonadotrophiques congénitaux avec ou sans anosmie.

Chez la femme

La réponse de LH est explosive à partir de valeurs de base normales ou peu élevées mais faible en FSH dans le syndrome des ovaires polykystiques (Stein-Leventhal). L'épreuve n'est pas nécessaire au diagnostic.

Chez l'enfant

Puberté précoce

En cas de puberté précoce (apparition des caractères sexuels secondaires avant l'âge de 8 ans chez la fille, de 9,5 ans chez le garçon), l'épreuve contribue à en déterminer la cause.

Lorsque la LH augmente nettement après gonadolibérine (elle est > 7 mUI/mL) et que cette élévation est supérieure à celle de la FSH, la puberté précoce est d'origine centrale, due à l'activation prématurée de l'axe hypothalamo-hypophysio-gonadique (tumorale, neurologique ou, plus souvent, idiopathique du moins chez la fille). Une imagerie hypothalamo-hypophysaire s'impose. Le risque est celui d'une petite taille définitive.

Lorsqu'il n'y a pas d'élévation franche de LH/FSH, la puberté précoce est périphérique par sécrétion de stéroïdes sexuels par une gonade autonome indépendante de l'hypophyse. Une exploration des gonades et des surrénales est nécessaire, à la recherche d'une tumeur ovarienne testiculaire ou surrénalienne ou d'une hyperplasie congénitale des surrénales.

Retard pubertaire

En cas de retard pubertaire (absence de développement mammaire à 13 ans, aménorrhée primaire à 15 ans chez la fille, absence d'augmentation du volume testiculaire à 14 ans chez le garçon), un pic de LH > 7 mUI/mL et supérieur au pic de FSH (avec des FSH et LH normales) laisse prévoir une puberté prochaine (retard pubertaire simple, plus fréquent chez le garçon et le plus souvent fonctionnel).

Lipase

Enzyme hydrolysant les esters des triglycérides, la lipase n'est sécrétée que par le pancréas. Sa libération en grande quantité dans le sérum est donc spécifique d'une atteinte pancréatique.

Objectifs du dosage

- Reconnaître une pancréatite aiguë.

Précautions de prélèvement

Éviter les prélèvements sur oxalate ou EDTA, les ions calcium intervenant dans la réaction lipasique.

Le dosage est ininterprétable en cas d'hypertriglycémie > 4,5 g/L.

Valeurs usuelles

Variables selon les techniques ; les faire préciser au laboratoire.

Chez l'adulte

(Avec la méthode recommandée par la Société française de biologie clinique, à 37 °C.)

▶ 7 à 60 UI/L.

Seuil pour le diagnostic de pancréatite aiguë

▶ 3 × N.

Clinique : pancréatites aiguës

La pancréatite aiguë est une maladie grave.

Elle se révèle par des douleurs abdominales brutales violentes irradiant volontiers dans le dos ou vers l'épaule, exacerbées par le décubitus dorsal, diminuées par la position en chien de fusil. Les douleurs s'accompagnent parfois de troubles digestifs (nausées ou vomissements notamment), moins fréquents que les douleurs qui sont constantes. La lipasémie est augmentée à plus du triple des valeurs de base.

Pour porter le diagnostic de pancréatite aiguë, il suffit donc de deux critères : les douleurs abdominales et la lipasémie supérieure au triple de la normale.

Pour l'écarter, il est possible de recourir à la recherche de trypsinogène de type 2 dans les urines au moyen de bandelettes urinaires en raison de sa forte valeur prédictive négative (99 %).

La pancréatite reconnaît deux causes principales :

- l'alcool ;
- la lithiase biliaire.

La lithiase biliaire est systématiquement recherchée car elle implique des décisions thérapeutiques particulières. Une augmentation des ALAT à plus de trois fois la normale et une augmentation de la bilirubine sont en faveur d'une lithiase.

Le pronostic est évalué sur des éléments fournis par l'examen tomométrique pratiqué entre la 48^e et la 72^e heure pour rechercher une nécrose pancréatique (classification de Balthazar) et sur des critères biologiques (score de Ranson).

Score de Ranson

1 point par paramètre positif. Seuil de gravité : 3 points.

- À l'admission :
 - Âge > 55 ans.
 - Leucocytes > 16 G/L.
 - Glycémie > 11 mmol/L.
 - ASAT > 250 UI/L (6 × N).
 - LDH > 350 UI/L (1,5 × N).
- À la 48^e heure :
 - Déficit en bases < 4 mmol (acidose).
 - PaO₂ < 60 mm Hg.
 - Urée > 1,8 mmol/L.
 - Calcémie < 2 mmol/L.
 - Hématocrite diminué de plus de 10 %.
 - Séquestration liquidienne > 6 L.

Lipoprotéines sériques *voir* Électrophorèse des lipoprotéines sériques, ou lipoprotéinogramme

Lipides dans les selles

Le dosage des graisses fécales permet de reconnaître une stéatorrhée.

Objectifs du dosage

- Identifier et évaluer une maldigestion ou une malabsorption intestinale.

Méthode

Les graisses neutres sont dosées dans les selles émises pendant 3 jours consécutifs, recueillies dans des récipients spécifiques (dans des poches spéciales chez le nourrisson) et conservées au réfrigérateur.

Éviter les jours précédents la prise de laxatifs et d'oléagineux (noix, noisettes, cacahuètes, avocats, etc.).

Valeurs usuelles

- ▶ Le débit fécal lipidique est de 2 à 6 g/24 h chez l'adulte.
- ▶ Valeur seuil pour une stéatorrhée : 7 g/24 h.

Clinique

Une stéatorrhée est due soit à une maldigestion des graisses soit à une malabsorption.

Maldigestions

Les maldigestions sont dues à un dysfonctionnement intestinal endoluminal. Elles sont provoquées soit par une insuffisance de sécrétion exocrine du pancréas (défaut de transformation des triglycérides en acides gras par les lipases pancréatiques), soit par une insuffisance en sels biliaires (défaut de solubilisation des acides gras), soit par une anomalie gastrique.

L'hypergastrinémie des syndromes de Zollinger et Ellison augmente l'acidité gastrique qui précipite les sels biliaires et réduit l'estérification des acides gras.

L'insuffisance pancréatique est liée à une pancréatite chronique, un cancer du pancréas, une résection pancréatique chez l'adulte, à une mucoviscidose chez l'enfant.

L'insuffisance en sels biliaires est due à une cholestase prolongée quelle qu'en soit la cause, à une maladie de l'iléon, siège de la réabsorption des sels biliaires.

Malabsorptions

Les principales causes de malabsorption sont les atrophies villositaires, cause de loin la plus fréquente (maladie cœliaque, voir Fiche « Anticorps anti-transglutaminase »), les résections étendues du grêle (grêle court), les maladies inflammatoires de l'intestin grêle.

Maldigestions et malabsorptions sont généralement reconnues sur le contexte clinique, le dosage du débit lipidique étant d'une aide limitée.

Liquide céphalorachidien

Prélevé, souvent d'urgence, par ponction lombaire entre L3-L4 ou L4-L5, le liquide céphalorachidien (LCR) est étudié quant à son aspect, sa composition chimique, sa cytologie, sa bactériologie.

Précautions de prélèvement

La ponction lombaire est pratiquée après un scanner en cas de convulsions ou de troubles de la conscience afin d'éliminer une hypertension intracrânienne qui contre-indiquerait l'examen.

Trois millilitres de LCR recueillis dans trois tubes (biochimie, microbiologie, anapathologie) suffisent. Les tubes doivent être acheminés immédiatement au laboratoire (près de la moitié des polynucléaires sont détruits dans les 2 heures) à l'abri du froid (nocif pour certaines espèces bactériennes comme les méningocoques).

Valeurs usuelles

Le LCR est normalement clair, « eau de roche ».

Chimie

La composition du LCR est différente de celle du plasma.

- ▶ La concentration en protéines est plus basse : 0,20 à 0,40 g/L.
- ▶ La concentration en glucose la moitié de celle du plasma : de 2,2 à 3,8 mmol/L (0,40 à 0,70 g/L).

Cytobactériologie

- ▶ Le LCR normal est stérile et contient 1 à 2 éléments/ μ L (en général des lymphocytes).
- ▶ Il n'y a pas d'hématies.

Clinique

Méningites purulentes

Un LCR trouble, un nombre élevé d'éléments, de 150 à plusieurs milliers, composés dans leur majorité de polynucléaires altérés, une protéinorachie élevée, > 1 g/L, une glycorachie effondrée sont les signes d'une méningite bactérienne.

La recherche immédiate de bactéries sur un frottis après coloration de Gram est capitale car, rapprochée du contexte clinique, elle oriente le traitement antibiotique prescrit d'urgence :

- la présence de coccus Gram⁻ est le signe d'une méningite à méningocoque (*Neisseria meningitidis*), de type B en France, survenant chez l'enfant de 5 ans parfois l'adulte jeune dans le cadre de petites épidémies ;

- un coccus Gram⁺ traduit une méningite à pneumocoque (*Streptococcus pneumoniae*), méningite du nourrisson et de l'enfant (otite, drépanocytose), de l'adulte alcoolique ou asplénique ou immunodéprimé, que confirmera la recherche d'antigènes pneumococciques par immunochromatographie ;
- un bacille Gram⁺ est une *Listeria* (*Listeria monocytogenes*) responsable chez l'adulte de plus de 60 ans ou la femme enceinte de méningites puriformes ;
- un bacille Gram⁻ est un *Haemophilus* (*Haemophilus influenzae*) chez l'enfant de « 3 mois à 3 ans » non vacciné, une entérobactérie (*Escherichia coli* K1) chez le nourrisson.

Si l'examen direct est négatif, pratiquer une PCR pneumocoque et méningocoque.

Méningites à liquide clair

Dans les méningites à liquide clair, le LCR est clair, hypertendu et contient de dix à plusieurs centaines d'éléments/ μL , en majorité des lymphocytes.

Une méningite lymphocytaire *normoglycorachique* avec élévation modérée de la protéinorachie < 1 g/L est *a priori* virale (méningite lymphocytaire aiguë bénigne). La méningite guérit en quelques jours de sorte que le virus n'est généralement pas recherché — une PCR entérovirus, herpès ou CMV est toujours possible. Il n'en est évidemment pas de même lorsque la méningite est la manifestation inaugurale d'une infection à VIH.

Une méningite lymphocytaire *hypoglycorachique* oriente vers trois causes, toutes trois à traiter d'urgence :

- une tuberculose si la protéinorachie est élevée, habituellement > 1 g/L, et s'accompagne d'une hypochlorurachie. Les méningites tuberculeuses s'observent chez les immigrés et les patients immunodéprimés par le VIH. La PCR mycobactéries est l'examen clé ;
- une listériose si la méningite, fébrile, s'accompagne de paralysies des nerfs crâniens, si le LCR est panaché, contenant plus de 10 éléments/ μL avec une égalité polynucléaires/lymphocytes ;
- une méningite bactérienne décapitée par des antibiotiques (diagnostic sur le contexte).

Examen du LCR en cas de méningite.

	Aspect	Protéines (g/L)	Glucose (mmol/L)	Éléments (/mm ³)	Nature des éléments
LCR normal	Clair	< 0,40	2,5 à 3,8	0-2	Mononucléés
Méningite à pyogènes	Trouble	> 1	< 1	150 à > 1 000	Polynucléaires
Méningite virale	Clair	> 0,8	2,5	0 à 100	Lymphocytes
Méningite listérienne ou tuberculeuse	Clair	> 1	2,5	100 à 500	Lymphocytes ou formule panachée

Les méningites virales sont les plus fréquentes, d'excellent pronostic.

Les méningites bactériennes s'observent majoritairement chez l'enfant de moins de 5 ans.

Le purpura fulminans est une méningite bactérienne compliquée de CIVD.

Hémorragies méningées

Un liquide sanglant est le fait des hémorragies méningées. Ce diagnostic n'est plus porté par l'examen du LCR (dangereux), mais par l'examen tomodensitométrique.

La présence de sang dans le LCR peut également résulter d'une piqûre vasculaire. Dans ce cas, les hématies sont intactes et non crénelées, et le rapport entre leucocytes et hématies est de type plasmatisé, c'est-à-dire de 1 à 2 leucocytes pour 1 000 hématies.

Hyperprotéïnorachie isolée

Une hyperprotéïnorachie isolée sans élévation des éléments cellulaires s'observe au-dessous des compressions médullaires, au cours du diabète et dans les polyradiculonévrites chroniques ou aiguës de type Guillain-Barré.

En cas de Guillain-Barré, la protéïnorachie est toujours très élevée, du moins à la phase d'extension maximale des paralysies, pouvant dépasser 1 voire 2 g/L, tandis que le nombre de cellules reste inférieur à 10/μL.

Sclérose en plaques

Dans la sclérose en plaques, le LCR contient un nombre modéré (5 à 50/μL) d'éléments blancs à prédominance lymphocytaire avec plasmocytes. La protéïnorachie est normale ou légèrement augmentée, en tout cas inférieure à 1 g/L ; une pleïocytose > 50/μL rend très peu probable le diagnostic de sclérose en plaques, une protéïnorachie > 1 g l'exclut.

Le LCR est le siège d'une synthèse locale (« intrathécale ») d'immunoglobulines (d'une synthèse spécifique d'autoanticorps). Celle-ci peut être mise en évidence au moyen :

- de méthodes qualitatives : recherche par isofocalisation électrique dans le sérum et le LCR d'immunoglobulines IgG présentes dans le LCR et absentes du sang : bandes oligoclonales (caractéristiques mais peu spécifiques) ;
- de méthodes quantitatives : dosage en néphélométrie de l'albumine et des IgG permettant de calculer un index IgG (Index IgG = $(\text{IgG}/\text{Albumine})_{\text{LCR}} / (\text{IgG}/\text{Albumine})_{\text{sérum}}$) qui, en cas de sclérose en plaques, est > 0,7.

Maladie d'Alzheimer

Au cours de la démence de type Alzheimer où s'accumulent au sein du cerveau des protéines mal conformées, la concentration du peptide Aβ₁₋₄₂ (*Amyloid beta* 1-42) diminue dans le LCR (valeur seuil 500 pg/ml) tout au moins dans les formes sporadiques. La protéine Tau (*Tubulin-Associated*

Unit) est augmentée (valeur seuil 500 pg/ml à 70 ans) ainsi que sa forme hyperphosphorylée « phosphoTau » (valeur seuil 60 pg/ml).

Le diagnostic de la maladie d'Alzheimer reste essentiellement clinique, porté avec l'aide de tests neuropsychologiques. Toutefois, ces marqueurs peuvent avoir un intérêt en cas de suspicion de maladie d'Alzheimer débutante. Pour l'HAS (décembre 2011), « le dosage des protéines tau totale et phosphorylée et $A\beta_{1-42}$ peut être réalisé en cas de doute diagnostique, en particulier chez les jeunes ».

Liquide pleural

L'examen chimique, cytologique et bactériologique d'un liquide pleural retiré par ponction contribue au diagnostic de la pleurésie.

Aspect

Le liquide pleural peut être clair ou citrin, hémorragique (hématique si le taux des hématies est $> 10\,000/\mu\text{L}$, sanglant s'il est $> 100\,000/\mu\text{L}$), puriforme ou purulent s'il existe des polynucléaires altérés, lactescent (chyliforme riche en cholestérol, avec des lipides $< 3\text{ g/L}$, chyleux riche en triglycérides avec des lipides $> 5\text{ g/L}$), chocolat (amibiase), visqueux (mésothéliome).

Chimie

L'analyse biochimique du liquide permet de distinguer exsudats et transsudats selon les critères de Light.

Selon les critères de Light, le liquide est un exsudat s'il présente au moins l'un des critères suivants :

- rapport protéines pleurales/protéines sériques $> 0,5$;
- LDH de la plèvre $> 200\text{ UI/L}$;
- rapport LDH de la plèvre/LDH sériques $> 0,5$.

En pratique, une protidopleurie $> 30\text{ g/L}$ est en faveur d'un exsudat (inflammatoire), une protidopleurie $< 20\text{ g/L}$ en faveur d'un transsudat (dû à une insuffisance cardiaque).

Exsudats

La majorité des exsudats sont des épanchements tumoraux. Le liquide est hémorragique dans 60 % des cas, sérofibrineux dans les autres cas, exceptionnellement chyleux. Le cancer bronchopulmonaire à extension pleurale en est la cause principale chez l'homme, le cancer du sein chez la femme.

Des marqueurs tumoraux peuvent être dosés dans les liquides exsudatifs : ACE, CA 15-3, CA 125, CA 549, etc. Le dosage de l'acide hyaluronique est pratiqué lorsqu'on soupçonne un mésothéliome — ne prendre en compte que les élévations supérieures à 10 fois les concentrations normales, qui sont de l'ordre de 80 mg/L. Ces dosages ont très peu d'intérêt : le diagnostic est affaire de thoroscopie.

En cas de douleur abdominale associée, on peut doser l'amylase dans le liquide pleural. Des chiffres 5 à 10 fois supérieurs à la concentration

sanguine simultanée sont en faveur d'une affection pancréatique. L'absence d'amylase dans le liquide pleural permet d'éliminer une affection pancréatique causale.

La glycopleurie est classiquement basse et le pH est compris entre 7,30 et 7,40 dans la tuberculose pleurale. Dans les pays développés, celle-ci se rencontre chez la personne âgée, l'immunodéprimé, le migrant.

La glycopleurie est très abaissée, $< 1,10$ mmol/L (0,20 g/L) ou indosable dans la polyarthrite rhumatoïde avec une baisse des éléments du complément associée à une augmentation des complexes immuns.

Une pleurésie fugace, fébrile, peu abondante et bilatérale complique fréquemment le lupus érythémateux disséminé. Le liquide pleural montre la présence d'ACAN, et une baisse du complément.

Transsudats

Les transsudats sont dus à une insuffisance ventriculaire gauche, rarement à une cirrhose hépatique par transfert diaphragmatique d'une ascite.

Cytologie

Seuls quelques profils cytologiques particuliers ont valeur d'orientation.

La prédominance lymphocytaire d'un exsudat oriente vers une tuberculose (lorsque les leucocytes $< 5\ 000/\mu\text{L}$ comprennent plus de 90 % de lymphocytes), un cancer ou un lymphome malin.

La présence de polynucléaires altérés évoque une origine bactérienne ou tuberculeuse de l'épanchement, même en l'absence de germe.

La présence d'éosinophiles n'oriente vers aucune cause particulière, contrairement à une idée reçue.

Microbiologie

Il est systématique de rechercher des germes par culture du liquide pleural. Toutefois, la négativité des résultats n'élimine pas une cause infectieuse : la pleurésie peut être réactionnelle ou secondaire à une infection pulmonaire déjà traitée par antibiothérapie.

Il est possible de rechercher les antigènes de *Streptococcus pneumoniae* et *Haemophilus influenzae* dans le liquide de ponction pleurale.

En cas de tuberculose pleurale, les recherches de BK par examen direct culture ou PCR sont souvent négatives dans le liquide. La maladie est reconnue par la biopsie de la plèvre pariétale à l'aiguille, à l'aveugle ou dirigée par thoracoscopie.

Liquide synovial

Le liquide synovial, peu abondant, visqueux et transparent, comparable à du blanc d'œuf (synovia), difficile à aspirer, est proche d'un dialysat de plasma. Son examen contribue au diagnostic des monoarthrites aiguës, des oligoarthrites et des polyarthrites fébriles. De nombreuses investigations peuvent être faites dans le liquide synovial, mais seules la formule cellulaire et la recherche de cristaux sont utiles en pratique quotidienne.

Précautions de prélèvement

Recueillir sur anticoagulants (nécessaire à la numération des éléments) : héparine ou citrate. Le recueil sur EDTA permettrait de conserver plus longtemps les cellules mais serait à l'origine de cristaux artéfactuels.

Examiner le liquide immédiatement après le prélèvement afin d'éviter la lyse des cellules ou la disparition des cristaux.

Aspect

Au cours des arthropathies dégénératives, le liquide jaune paille ou jaune citrin est particulièrement visqueux collant à l'aiguille ou au doigt. Il est plus fluide et, souvent, coagule spontanément en cas d'arthrite inflammatoire.

Les hémarthroses doivent être différenciées des saignements qui peuvent survenir au cours de la ponction : dans ce dernier cas, le liquide n'est pas hémorragique d'emblée mais le devient et coagule dans la seringue.

Cellularité

Les cellules sont comptées par la même technique que pour une NFS sans dilution. Normalement, le liquide contient moins de 200 éléments cellulaires/ μL dont moins de 20 % de polynucléaires.

Les liquides dits « mécaniques » contiennent moins de 1 000 éléments/ μL , moins de 20 % de polynucléaires, moins de 5 % de ragocytes.

Les liquides dits « inflammatoires » contiennent plus de 2 000 éléments/ μL (souvent bien plus : de 5 000 à 50 000 éléments), plus de 20 % de polynucléaires (souvent plus de 50 %) et plus de 10 % de ragocytes.

Un liquide très cellulaire (plus de 100 000) avec beaucoup de polynucléaires altérés (plus de 95 %) évoque une arthrite septique ou, exceptionnellement, une goutte.

Entre 50 000 et 100 000 éléments/ μL , il s'agit souvent d'une infection surtout si le taux de granulocytes est > 95 %.

Une prédominance de lymphocytes est en faveur d'une arthrite virale ou d'une tuberculose, mais peut s'observer dans la polyarthrite rhumatoïde ou le lupus érythémateux disséminé.

Les liquides à prédominance monocytaire se voient dans les arthrites virales, la polyarthrite rhumatoïde, le lupus érythémateux disséminé, le rhumatisme psoriasique, la sarcoïdose.

Les liquides riches en éosinophiles sont rares. Ils sont observés après arthrographie iodée, au cours d'arthrites parasitaires.

Microbiologie

Un examen bactériologique avec culture est systématiquement réalisé lorsque le contexte clinique est en faveur d'une arthrite septique, lorsque le liquide synovial est très turbide ou lorsque le nombre de leucocytes est $> 100\,000/\mu\text{L}$.

Une PCR peut être utile pour confirmer le diagnostic de maladie de Lyme, d'arthrite gonococcique ou pour rechercher l'ADN de *Tropheryma whippelii* en cas de suspicion de maladie de Whipple.

Recherche de microcristaux

La recherche de microcristaux d'urates ou de pyrophosphates sur un liquide frais, au microscope à lumière ordinaire puis à lumière polarisée, contribue au diagnostic d'arthrite microcristalline.

Les cristaux d'urates (goutte) en forme d'aiguilles fines, pointues aux deux bouts, sont fortement biréfringents en lumière polarisée (très brillants sur fond noir).

Les cristaux de pyrophosphate de calcium (chondrocalcinose), parfois mieux vus en lumière ordinaire, ont une forme de bâtonnet à bouts carrés et sont faiblement biréfringents en lumière polarisée.

Liquides articulaires.

	Liquide mécanique	Liquide inflammatoire
Aspect	Clair	Plus ou moins trouble
Viscosité	Forte	Faible
Éléments/ μL	$< 1\,000$	$> 2\,000$
Cellularité	Cellules synoviales, lymphocytes	Polynucléaires
Cristaux	Absence	Présence possible

Le dosage du glucose, des lactates, de la ferritine, de diverses enzymes jadis pratiqué n'est plus recommandé. Celui des protéines n'apporte pas plus de renseignements que la numération des éléments.

La recherche du facteur rhumatoïde dans le liquide articulaire en cas de polyarthrite séronégative n'est plus pratiquée.

Lithium

Le dosage de ce médicament du trouble bipolaire est important pour ajuster la posologie, éviter le surdosage et vérifier que la thérapeutique est bien suivie, car étroite est la marge de sécurité et grandes sont les différences de sensibilité individuelle.

Précautions de prélèvement

Prélever sur tube sec pour doser le lithium sérique (proscrire l'héparinate de lithium), sur EDTA pour le lithium érythrocytaire.

La dernière prise du médicament doit remonter à 24 heures pour les formes de lithium à libération prolongée (LP), à 12 heures pour les formes à libération normale.

Un dosage est ordinairement effectué après 5 jours de traitement et 4 à 5 jours après un changement de posologie. Une fois l'équilibre atteint, la lithiémie est vérifiée tous les mois pendant 3 mois, puis tous les 6 mois. Une fois par an : dosage de la créatinine et de la TSH.

Zone thérapeutique

- ▶ Dans le sérum : entre 0,5 et 0,8 mmol/L (mEq/L) 12 heures après la prise du soir pour une forme à libération immédiate, 24 heures après la prise du soir pour une forme à libération prolongée.
- ▶ Dans les érythrocytes : entre 0,2 et 0,4 mmol/L (mEq/L), quelle que soit la forme pharmaceutique.

Intoxication

Tremblement des mains, prise de poids, polyurie entraînant une polydipsie, goitre simple sont les effets indésirables les plus fréquents.

Les premiers signes d'intoxication apparaissent entre 1,2 et 1,6 mmol/L. Ils consistent en des contractures musculaires, des difficultés à écrire, des troubles de la marche, une apathie puis surviennent des troubles de l'équilibre, une confusion, des hallucinations, des convulsions.

La lithiémie est sensible aux apports hydrosodés. Une prise excessive de sodium la diminue. À l'inverse, un régime sans sel peut entraîner une élévation de la lithiémie potentiellement toxique par diminution de l'excrétion du lithium.

Lyme (maladie de –)

La maladie de Lyme est due à une bactérie du genre *Borrelia* dont quatre espèces sont pathogènes pour l'homme : *Borrelia burgdorferi sensu stricto*, *Borrelia azfelii*, *Borrelia garinii*, *Borrelia spielmanii*. Elle est transmise par les tiques.

Objectif de l'examen (sérologie)

- Rechercher une maladie de Lyme devant une paralysie faciale, une radiculite hyperalgique, une arthrite aiguë du genou, une méningite lymphocytaire, une arthrite chronique, une acrodermite atrophiante.

Clinique

Après une incubation de 3 à 30 jours, la maladie évolue classiquement en trois phases.

Elle débute par un érythème migrant, « halo » rouge, chaud, indolore, entourant la morsure de tique, d'évolution centrifuge sur quelques jours, d'un diamètre allant de 3 à 20 cm, s'accompagnant d'un peu de fièvre.

En l'absence de traitement, la deuxième phase lui succède quelques jours ou quelques semaines après, se traduisant par des radiculites ou des arthrites. Les « radiculites à tiques » se manifestent par des douleurs vives et/ou des paralysies des nerfs crâniens dont la plus caractéristique est la paralysie faciale de l'enfant, très évocatrice. Les arthrites sont dans 80 % des cas des monoarthrites du genou.

La troisième phase se caractérise par des polyneuropathies sensitives axonales avec, dans le LCR, une pléiocytose lymphocytaire > 1 000 éléments/ μ L, une protéinorachie augmentée, une glycorachie normale. Elle est parfois marquée par une acrodermite chronique atrophiante (maladie de Pick-Herxheimer), rare mais très caractéristique, caractérisée par une lésion violacée et gonflée du dos des mains, du coude, du genou, évoluant vers l'atrophie cutanée ou encore par des arthrites récidivantes.

Diagnostic biologique

Culture et PCR

La bactérie responsable peut être recherchée dans une biopsie cutanée, le liquide articulaire le LCR ou le sang par culture ou PCR, qui ne sont réalisées que dans des laboratoires spécialisés. En fait, le diagnostic repose sur la clinique et/ou la sérologie.

Sérologie

Au début, le diagnostic reste exclusivement clinique et repose sur la constatation d'un érythème migrant entourant le point de morsure de la tique. Aucun examen biologique n'est nécessaire : l'érythème migrant est pathognomonique.

Les anticorps, IgM puis IgG, apparaissent dès la deuxième phase.

Seuls les IgG sont recherchés (en ELISA) dans le sérum, le liquide articulaire ou le LCR. Le titre d'anticorps dans le liquide articulaire est habituellement supérieur à celui du sérum. Dans le LCR, il est possible de calculer un index de synthèse intrathécal en comparaison avec la sérologie sanguine.

Valeurs usuelles

Les seuils de positivité varient selon les techniques (se renseigner auprès du laboratoire). À titre indicatif.

Sérum

- ▶ IgG > 1/256.
- ▶ LCR : 1/4.

Un résultat positif doit être confirmé par une immuno-empreinte (*western blot*) plus spécifique et permettant d'écartier les faux positifs.

Les réactions croisées sont fréquentes avec la syphilis et les maladies auto-immunes, de sorte qu'il est recommandé de pratiquer en même temps un TPHA (qui doit être négatif).

Des titres élevés d'anticorps peuvent persister plusieurs années après la guérison. La sérologie ne permet donc pas de différencier une infection active d'une infection ancienne passée inaperçue. L'évolutivité de la maladie s'apprécie sur des critères cliniques et non sur les titres d'anticorps.

En France, le diagnostic de maladie de Lyme est souvent porté par excès devant des signes aussi banaux que la fatigue, la fièvre ou des algies mal systématisées associés à une sérologie positive. Il faut savoir que la prévalence des sérologies positives dans la population générale bien portante n'est pas nulle (de l'ordre de 5 %). Elle augmente beaucoup (20-30 %) chez les forestiers, les chasseurs et les randonneurs.

Une sérologie de la maladie de Lyme n'a pas d'indication (Conférence de consensus du 13 décembre 2006) :

- chez des sujets asymptomatiques ;
- après une simple piqûre de tique ;
- en cas d'érythème migrant ;
- comme contrôle de fin de traitement.

Lymphocytes (numération des –)

La lymphocytose physiologique est comprise entre 1 et 4 G/L (1 et $4 \times 10^9/L$), du moins chez l'adulte. Chez l'enfant, une lymphocytose de 6 à 7 G/L est physiologique et peut rester supérieure à 4 G/L jusqu'à 10 ans.

Hyperlymphocytoses

L'hyperlymphocytose se définit par un nombre de lymphocytes > 4 G/L (ou $4\,000/\mu L$) chez l'adulte et > 8 G/L chez l'enfant.

Les lymphocytoses sont fréquentes, le plus souvent réactionnelles (sur un frottis, le caractère réactionnel de la lymphocytose n'échappe pas à l'œil d'un hématologiste) et réversibles. Une lymphocytose absolue persistante non réactionnelle doit faire l'objet d'investigations.

Lymphocytoses réactionnelles, maladies infectieuses

Chez l'enfant

Chez l'enfant, les lymphocytoses sont toujours réactionnelles, dues quasi exclusivement aux maladies infectieuses. La coqueluche en est la première cause qui peut entraîner des lymphocytoses très importantes, puis viennent les infections virales et la maladie de Carl Smith ou lymphocytose aiguë infectieuse. Cette maladie bénigne s'observe chez l'enfant entre 1 et 10 ans ; elle se traduit par un syndrome pseudogrippal, de la diarrhée, ou reste asymptomatique. Il n'y a ni adénopathie ni splénomégalie. L'hyperlymphocytose sanguine persiste 1 à 2 mois, constituée de lymphocytes matures d'aspect normal. Les autres lignées sont normales. Sa cause est inconnue.

Chez l'adulte

Chez l'adulte, une hyperlymphocytose s'observe au cours de la brucellose, la typhoïde, les hépatites virales, l'infection à VIH.

Syndrome mononucléosique

Chez l'adolescent et l'adulte, une lymphocytose réactionnelle peut se traduire par un syndrome mononucléosique qui est une lymphocytose particulière faite de grandes cellules au cytoplasme basophile, à noyaux « peignés », qui sont des lymphocytes T activés. Il est observé dans :

- la primo-infection au virus d'Epstein-Barr (EBV), ou mononucléose infectieuse (voir Fiche « Mononucléose infectieuse ») ;
- la primo-infection à VIH (voir Fiche « VIH ») ;
- la primo-infection ou les réactivations à cytomégalovirus (voir Fiche « Cytomégalovirus ») ;
- la primo-infection toxoplasmique.

Devant un syndrome mononucléosique :

- chez la femme enceinte : pensez rubéole, toxoplasmose ;
- chez adulte : pensez VIH ;
- après transfusion : pensez CMV.

Leucémie lymphoïde chronique

Une leucémie lymphoïde chronique est évoquée devant toute hyperlymphocytose isolée, persistant plus de 3 mois, chez un adulte de plus de 40 ans — cette leucémie, la plus fréquente des leucémies de l'adulte, ne se voit pas chez l'enfant ou l'adolescent. Dans la moitié des cas, la découverte de la maladie est fortuite à l'occasion d'un hémogramme montrant une lymphocytose ; dans l'autre moitié, l'examen découvre un syndrome tumoral spléno-ganglionnaire.

Le diagnostic est porté sur l'hémogramme et le phénotype des lymphocytes.

La lymphocytose est > 5 G/L (recommandation 2008), dépassant souvent 15 ou 20 G/L, pouvant aller jusqu'à 200 G/L, monomorphe faite de petits lymphocytes d'aspect normal, à la chromatine dense mature et au cytoplasme réduit et bleuté.

L'immunophénotypage par cytométrie en flux montre que les lymphocytes expriment la même immunoglobuline membranaire (μ le plus souvent), un seul type de chaîne légère kappa ou lambda, coexpriment des antigènes de membrane marqueurs de la lignée B (CD19 et CD20) et un marqueur des cellules T (CD5) parfois CD23 (de mauvais pronostic). La coexpression CD19 et CD5 est caractéristique.

Le score RMH (*Royal Marsden Hospital*), ou score de Matutes, calculé en fonction de la présence ou non de différents marqueurs, est > 4 (un score < 3 fait rejeter le diagnostic).

Score de Matutes.

Antigène	1 point si	0 point si
CD5	+	-
CD23	+	-
CD22 (ou CD79B)	Faible expression	Expression non faible
FMC7	-	+
Ig de surface	Faible expression	Expression non faible

Deux complications sont recherchées au laboratoire :

- une hypogammaglobulinémie expliquant la survenue d'infections à pyogènes, visible à l'électrophorèse des protéines (qui montre parfois un pic monoclonal à IgM qui ne doit pas faire reconsidérer le diagnostic) ;
- une anémie hémolytique auto-immune à anticorps « chauds » de classe IgG avec ou sans complément.

L'évolution est variable. Les modalités du traitement sont généralement appréciées en se fondant sur la classification de Binet.

Classification de Binet (revue en 2010).

Stade	Définition	Survie médiane
A	Lymphocytose + jusqu'à 2 aires ganglionnaires atteintes	15 ans
A'	<i>Idem</i> mais lymphocytose < 30 G/L et hémoglobine > 12 g/dl	15-20 ans
A''	<i>Idem</i> mais lymphocytose > 30 G/L et hémoglobine < 12 g/dl	7-10 ans
B	Lymphocytose + au moins 3 aires ganglionnaires atteintes	5-8 ans
C	Lymphocytose et hémoglobine < 10 g/dl ou plaquettes < 100 G/L	< 4 ans

Lymphopénies

Chez l'adulte

Les lymphopénies se définissent par un nombre de lymphocytes < 1,5 G/L.

Elles sont rares s'observant :

- dans les infections virales aiguës (rougeole, CMV, VRS...);
- au cours de l'infection à VIH;
- dans 75 % des cas de lupus érythémateux aigu disséminé;
- en cas d'hypersplénisme;
- dans les entéropathies exsudatives;
- après corticothérapie;
- après radiothérapie ou chimiothérapie (endoxan, chloraminiphène).

Chez l'enfant

Les lymphopénies se définissent par un nombre de lymphocytes < 4 G/L chez l'enfant de moins de 2 ans, < 5 G/L chez le nourrisson de moins de 8 mois.

Valeurs usuelles

Numérations des lymphocytes chez l'enfant

	0-2 ans	2-6 ans	6-12 ans	12 ans-adulte
Lymphocytes	$3,4-9 \cdot 10^9/L$	$2,3-5,4 \cdot 10^9/L$	$1,9-3,7 \cdot 10^9/L$	$1,4-3,3 \cdot 10^9/L$

Les lymphopénies congénitales de l'enfant comprennent (*voir* Fiches « Lymphocytes (populations lymphocytaires, immunophénotypage des lymphocytes) » et « Électrophorèse des protéines sériques ») :

- l'agénésie thymique (maladie de Di George);
- les déficits immunitaires combinés sévères ou partiels;
- la maladie de Bruton.

Lymphocytes (populations lymphocytaires, immunophénotypage des lymphocytes)

Les lymphocytes comprennent deux sous-populations principales : les lymphocytes B responsables de l'immunité humorale et les lymphocytes T acteurs de l'immunité cellulaire. Aucun critère morphologique ne permet de les différencier. En revanche, il est possible de les distinguer par l'analyse de certaines protéines membranaires qu'ils expriment à leur surface. Ces marqueurs sont détectables par des anticorps monoclonaux classés, selon une nomenclature internationale, en *Cluster of Differentiation* (classe de différenciation) ou CD qui, par extension, désigne aussi la structure antigénique reconnue (ou *CDn*).

Méthode

Pour l'immunophénotypage, les populations lymphocytaires sont marquées par des anticorps monoclonaux liés à un fluorochrome. Les cellules fluorescentes sont ensuite comptées en cytométrie en flux (CMF), une technique dans laquelle les cellules en suspension sont entraînées, guidées et alignées dans une gaine liquide avant de passer une à une devant un faisceau laser analysant la taille, la structure et la fluorescence des cellules.

Plusieurs marqueurs fluorescents, regroupés en des panels d'anticorps sélectionnés en fonction de l'orientation clinique, sont utilisés à la fois.

L'analyse peut porter sur le sang périphérique ou sur des lymphocytes prélevés par ponction ganglionnaire (lymphomes). L'immunophénotypage est indispensable au diagnostic des proliférations lymphocytaires, au même titre que l'étude morphologique et cytogénétique. Au cours des immunodépressions, il mesure le degré de déplétion lymphocytaire.

Sous-populations lymphocytaires

Dans le sang normal, la population lymphocytaire T est majoritaire, exprimant toujours l'antigène CD3. Les lymphocytes T se répartissent en lymphocytes T *helper* amplificateurs de la réponse immune (CD4⁺) et lymphocytes T *suppresseurs* cytotoxiques (CD8⁺) d'autre part.

Les lymphocytes B sont caractérisés par leurs immunoglobulines (Ig) membranaires spécifiques. Ils expriment les marqueurs CD19 et CD20, communs aux lymphocytes B (dits « pan B ») et des marqueurs spécifiques des sous-populations B (CD21 et CD22) ou témoignant de leur activation (CD23).

Les lymphocytes NK non T (CD3⁻) et non B (CD19⁻) sont caractérisés par les marqueurs CD56 et CD16.

Valeurs usuelles

Lymphocytes circulants

À faire préciser par le laboratoire faute de standardisation suffisante. À titre indicatif.

- ▶ Lymphocytes T (CD3) : 60 à 80 % des lymphocytes circulants (1 000 à 3 000/ μ L).
- ▶ Lymphocytes T4 (CD4) : les 2/3 des lymphocytes T ; 40 à 50 % des lymphocytes (plus de 1 500/ μ L).
- ▶ Lymphocytes T8 (CD8) : le 1/3 des lymphocytes T ; 20 à 30 % des lymphocytes (moins de 1 000/ μ L, de 800 à 1 000/ μ L).
- ▶ Lymphocytes B (CD19 et CD20) : 10 à 15 % des lymphocytes (2 à 500/ μ L).

Les résultats sont mieux exprimés en valeur absolue qui tient compte des variations de la numération lymphocytaire.

Des variations sont possibles au cours du nyctémère (faire les prélèvements aux mêmes heures) ou d'un jour à l'autre (ne pas hésiter à refaire la mesure).

Clinique

Infection à VIH

Le phénotypage des populations lymphocytaires est un élément essentiel du suivi des patients infectés par le VIH, cette affection se caractérisant par une diminution progressive des cellules *T helper*, CD4⁺.

Chez un patient infecté par le VIH, un taux de T4 (CD4) < 350/ μ L constitue un élément de pronostic défavorable : le patient risque alors que surviennent des candidoses oropharyngées ou vaginales, un herpès, un zona, une dermatite séborrhéique, une leucoplasie linguale, des adénopathies.

Un taux de CD4 < 200 marque l'entrée dans le stade de sida où se développent :

- des infections liées à l'immunodépression : pneumocystose, toxoplasmose, rétinite ou encéphalite à CMV, cryptococcose ;
- des tumeurs : maladie de Kaposi (liée à l'herpès virus 8), lymphomes B, cancer du col.

Le nombre de CD4 est corrélé avec l'apparition des infections opportunistes. C'est ainsi qu'apparaissent : tuberculose entre 500 et 200 CD4/ μ L ; pneumocystose entre 200 et 100 CD4/ μ L ; toxoplasmose cérébrale au-dessous de 100 CD4/ μ L ; infections à CMV, mycobactérioses, au-dessous de 50 CD4/ μ L.

Leucémies aiguës

Dans les leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL), de loin les plus fréquentes chez l'enfant, l'immunophénotypage détermine si les cellules sont de la lignée lymphocytaire B (75 % des cas) ou T.

Les LAL B expriment généralement les antigènes les plus précoces de la lignée CD19, CD22, CD79 α , et moins souvent CD20. La majorité (75 % chez l'enfant, 50 % chez l'adulte) sont CD10⁺, un marqueur initialement appelé CALLA (*Common Acute Lymphoblastic Leukemia Antigen*). Un pronostic défavorable est corrélé avec l'absence de CD10.

Les LAL de type T expriment les antigènes CD3, CD7, ainsi que plusieurs autres antigènes diversement associés.

Leucémies aiguës.

	Peroxydases (MPO)	Immunophénotypage
LAL pré-B (75 %)	MPO ⁻	CD19, CD22, CD10
LAL pré-T (20 %)	MPO ⁻	CD3, CD5, CD7
LAM	MPO ⁺ et corps d'Auer	CD13, CD33

Leucémie lymphoïde chronique

L'immunophénotypage est indispensable au diagnostic de leucémie lymphoïde chronique (LLC). Il montre que la population lymphocytaire :

- exprime la même immunoglobuline membranaire (μ le plus souvent), un seul type de chaîne légère kappa ou lambda ;
- et co-exprime des marqueurs de différenciation B (CD19⁺ et CD20⁺) et un marqueur des cellules T (CD5).

L'immunophénotypage permet de calculer le score RMH (*Royal Marsden Hospital*) ou score de Matutes, qui affirme le diagnostic de LLC s'il est > 4 .

Pour le score de Matutes : voir Fiche « Lymphocytes (numération des -) ».

Lymphomes

L'immunophénotypage des lymphocytes circulants concourt au classement des lymphomes ayant une expansion sanguine.

Ainsi, les lymphomes à cellules du manteau expriment les molécules CD19, CD20, CD22 et CD43 caractéristiques des cellules B, ainsi que CD5 à la différence des lymphomes folliculaires, et sont CD23⁻ à la différence des LLC et des lymphomes folliculaires.

Déficits immunitaires primitifs

Les déficits immunitaires primitifs sont des affections rares généralement révélées par des infections à répétition. Certains d'entre eux sont liés à des déficits lymphocytaires.

Un important déficit de lymphocytes B et d'IgG s'observe dans l'agammaglobulinémie liée à l'X (maladie de Bruton) caractérisée, chez le garçon, par des infections respiratoires à répétition après la première année. Le diagnostic repose sur l'absence de lymphocytes B et d'immunoglobulines sériques. L'évolution se fait vers la dilatation des bronches et l'insuffisance respiratoire chronique. Un diagnostic anténatal est possible (gène *BTK*).

Un déficit en cellules T s'observe dans le syndrome de Di George, expression majeure de la délétion 22q11.2 (del 22q11) entraînant une anomalie de développement des 3^e et 4^e arcs branchiaux. Il se révèle en période néonatale par une hypocalcémie sévère avec convulsions, des malformations cardiaques (type Fallot), des infections répétées. Une aplasie thymique coexiste avec une absence de lymphocytes T.

Des déficits immunitaires combinés sévères (DICS) affectent l'immunité humorale et cellulaire. Ils se révèlent par des infections opportunistes à partir du 3^e mois (enfants « bulle »). Il n'y a pas de lymphocytes T ; des lymphocytes B sont parfois présents. Un diagnostic anténatal est possible.

Magnésium

Le magnésium (Mg) est un cation intracellulaire surtout présent dans l'os (65 % du Mg). Seul 1 % du capital magnésien circule dans le sang, en partie sous forme ionisée (65 %), en partie lié aux protéines. La magnésémie résulte d'un équilibre entre les apports alimentaires et les excrétions urinaires et fécales. Elle est un reflet imparfait du stock de magnésium, pouvant rester normale lors de déplétions importantes. Le dosage du magnésium érythrocytaire (trois fois plus élevé que dans le plasma) essaie de pallier cet inconvénient. Il postule que les variations de la concentration dans les hématies sont parallèles à celles des autres cellules de l'organisme.

Objectifs du dosage

- Rechercher une hypermagnésémie médicamenteuse.
- Adapter une alimentation parentérale.

Précautions de prélèvement

Prélèvement veineux sur tube sec pour le magnésium sérique, sur tube hépariné pour le magnésium plasmatique ou globulaire (pas d'EDTA ni d'oxalate ou de citrate).

Prélever de préférence le matin. Ne pas laisser le garrot en place plus d'une minute (la stase veineuse modifie la magnésémie). Éviter toute hémolyse.

Valeurs usuelles

- ▶ Sérum ou plasma : 18 à 22 mg/L (0,75 à 0,95 mmol/L ; 1,5 à 1,9 mEq/L).
- ▶ Hématies : 40 à 75 mg/L (1,65 à 3 mmol/L).
- ▶ Urines : 80 à 180 mg/24 h (3 à 7 mmol/24 h).

Facteur de conversion :

- $\text{mg} \times 0,041 = \text{mmol}$.
- $\text{mmol} \times 24,3 = \text{mg}$.

Clinique

Hypermagnésémie (Mg > 1,2 mmol/L)

Une hypermagnésémie modérée est habituelle dans l'insuffisance rénale chronique, facilement corrigée par la dialyse.

Une hypermagnésémie franche ne s'observe que si, la fonction rénale étant altérée, une charge importante en magnésium est administrée soit par

voie orale (prise de grandes quantités de laxatifs ou d'antiacides contenant du magnésium), soit par voie intraveineuse (traitement de l'éclampsie).

La plupart des hypermagnésémies sont asymptomatiques : toutefois, lorsque d'hypermagnésémie dépasse 2 mmol/L (48 mg/L), des aréflexies tendineuses, des altérations électrocardiographies (allongement de QT) peuvent se manifester. Au-delà de 5 mmol/L surviennent des troubles de la conscience et des paralysies.

Hypomagnésémie (Mg < 0,7 mmol/L)

L'alcoolisme est la cause la plus fréquente de déficit magnésien (des carences alimentaires s'ajoutent sans doute aux pertes urinaires).

Une hypomagnésémie peut aussi résulter :

- d'une carence d'apport si on néglige d'apporter cet ion au cours des alimentations parentérales ;
- de pertes digestives : diarrhées chroniques, malabsorptions, résections gréliqués ;
- de pertes urinaires dues à des traitements prolongés par des diurétiques à fortes doses.

Une hypomagnésémie globulaire est fréquente dans la « spasmophilie » ; le lien entre cet état névrotique et le métabolisme du magnésium est inconnu et il n'y a pas lieu de doser le magnésium en cas de spasmophilie.

Métanéphrines urinaires *voir* Catécholamines

Métopirone (épreuve à la –)

Cette épreuve explore l'axe hypothalamo-corticotrope. La métopirone bloque la synthèse du cortisol au stade de son précurseur immédiat, le 11-désoxycortisol ou composé S. La chute de la cortisolémie provoque, par rétrocontrôle, une augmentation de la sécrétion d'ACTH et une élévation du 11-désoxycortisol (situé en amont du bloc), qui peuvent être appréciées par le dosage de l'ACTH dans le sang, du composé S dans le sang ou les urines.

Protocole (sur un jour)

La métopirone est donnée oralement à la dose de 30 mg/kg à minuit.

Prélèvement de sang à 7 h 30 du matin pour doser l'ACTH (5 mL de sang sur EDTA centrifugé et congelé), le désoxycortisol (composé S), le cortisol (10 mL de sang sur tube sec).

L'épreuve est conduite de préférence en milieu hospitalier en raison du risque d'insuffisance surrénale aiguë qui doit être traitée d'urgence. Il est conseillé de ne pas pratiquer l'épreuve chez les patients de plus de 60 ans, les diabétiques, les cardiaques.

Résultats normaux

Normalement :

- ▶ l'ACTH plasmatique augmente > 44 pmol/L (200 ng/L) ;
- ▶ le cortisol devient indosable, passant de 50 à 0,5 ng/mL ;
- ▶ tandis que le composé S, ou 11-désoxycortisol (normalement de 0,5 à 2 ng/ml), est multiplié par 10.

Clinique

Syndrome de Cushing

Une forte ascension de l'ACTH et du désoxycortisol (test « explosif ») avec effondrement du cortisol sont en faveur du diagnostic de maladie de Cushing, due à un adénome corticotrope hypophysaire.

Le test est négatif en cas de tumeur surrénalienne ou ectopique.

Insuffisance hypophysaire

En cas de déficit corticotrope, le composé S ne s'élève pas, l'ACTH ne s'élève pas, le cortisol ne diminue pas.

L'épreuve n'est plus pratiquée dans les insuffisances surrénales lentes, primaires.

Microalbuminurie

On entend par microalbuminurie la présence dans les urines de faibles quantités d'albumine, inférieures à 300 mg/24 h (donc souvent indétectables par les méthodes traditionnelles de dépistage) mais supérieures à celles de la protéinurie physiologique (30 mg/24 h).

Le terme qui fait référence à la petite quantité de l'albumine et non à sa taille prête à confusion. Sans doute vaudrait-il mieux parler de pauci-albuminurie.

Objectifs de l'examen

- Prévenir les complications cardiovasculaires ou rénales d'un diabète sucré, d'une hypertension artérielle.

Précautions de prélèvement

Prélever les urines de 24 heures (résultat en mg/24 h) ou les urines de 4 heures ou les urines de la nuit (résultats en $\mu\text{g}/\text{min}$) ou (tout simplement) un échantillon d'urines de la matinée (résultats en mg/g de créatininurie).

Répéter les prélèvements en raison de grandes variations d'un jour à l'autre chez le même patient. Écarter les urines infectées ou hématuriques. Ne pas pratiquer l'examen en cas de fièvre, d'orthostatisme prolongé ou d'exercice musculaire important.

Valeurs usuelles

Une microalbuminurie se définit par une excrétion urinaire d'albumine comprise entre :

- ▶ 30 et 300 mg/24 h (urines de 24 heures) ;
- ▶ 30 et 300 mg/g de créatininurie (échantillon urinaire) ;
- ▶ 3 à 30 mg/mmol de créatininurie (échantillon urinaire).

Une microalbuminurie est pathologique lorsqu'elle est présente dans les urines à deux examens sur trois pratiqués sur une période allant de 1 à 3 mois (ANAES).

Interprétation

Dans le diabète de type 1, une microalbuminurie est un signe précoce de néphropathie indiquant la mise en place d'un traitement néphroprotecteur.

Dans le diabète de type 2, une microalbuminurie ne reflète pas obligatoirement un risque rénal. Elle est en revanche un facteur de risque cardiovasculaire élevé, indépendant des autres facteurs.

Chez l'hypertendu diabétique ou non, la microalbuminurie est associée à un retentissement de l'hypertension artérielle sur les « organes cibles » : hypertrophie ventriculaire gauche, rétinopathie hypertensive...

Mononucléose infectieuse

L'infection à Epstein-Barr virus (EBV) ou Herpes virus humain de type 4 est très répandue dans le monde. Elle a lieu dans l'enfance et reste alors asymptomatique. Elle est bruyante lorsque la primo-infection survient dans l'adolescence et se traduit alors par une mononucléose infectieuse (MNI).

Clinique

L'affection associe une angine fébrile, à fausses membranes ou rouge avec pétéchies vélopalatines, des adénopathies cervicales, souvent une grosse rate, une lymphe-monocytose modérée (12 à 25 G/L) comprenant de grands lymphocytes bleutés hyperbasophiles (des lymphocytes activés T8 anti-EBV).

Le diagnostic de mononucléose infectieuse (MNI) est sérologique, car l'isolement du virus d'Epstein-Barr (EBV) dans les lymphocytes B humains n'est pas de pratique courante. La sérologie détecte des anticorps hétérophiles non spécifiques et des anticorps spécifiquement anti-EBV.

Anticorps hétérophiles, MNI-test

Pour des raisons inconnues sont produits au cours de la MNI des anticorps dits « hétérophiles », dirigés contre les hématies de diverses espèces animales : mouton, cheval ou bœuf.

Ces anticorps sont des IgM qui apparaissent dès les premiers jours de la maladie et disparaissent au 3^e mois. Ils sont mis en évidence par le *MNI-test* qui est très facile à réaliser, et a une bonne sensibilité. Mais comme il est faussement négatif chez 20 % des adolescents et 50 % des enfants de moins de 5 ans, il est de moins en moins utilisé.

Anticorps anti-EBV, sérologie anti-EBV

Les anticorps spécifiques anti-EBV comprennent :

- des anticorps de classe IgM dirigés contre l'antigène de la capsid virale : anticorps anti-VCA (*Viral Capsid Antigen*) ;
- des anticorps dirigés contre des antigènes non structuraux du virus mais codés par lui et apparaissant dans les cellules qu'il infecte : antigène nucléaire EBNA (*Epstein-Barr Nuclear Antigen*).

Les anticorps anti-VCA de classe IgM apparaissent dès les premiers signes cliniques et persistent 1 à 3 mois. En revanche, au moment de la maladie, il n'y a pas d'anticorps anti-EBNA. Ils apparaîtront tardivement au 3^e mois et persisteront à vie.

Ainsi, le diagnostic de mononucléose infectieuse est posé sur la présence d'anticorps anti-VCA de classe IgM et la négativité des anticorps anti-EBNA.

Formes prolongées et réactivations

Les anticorps dirigés contre l'antigène précoce anti-EA (*Early Antigen*), peu nombreux au début de la maladie, disparaissent normalement en quelques mois. Ils témoignent d'une réplication virale importante. Leur recherche est utilisée pour suivre l'évolution des formes anormalement prolongées (plus de 6 mois).

Au cours de traitements immunosuppresseurs pour transplantation et chez les patients infectés par le VIH, une réactivation de l'infection à EBV associée à des lymphomes est possible. Elle est détectée par PCR qui met en évidence le génome viral dans les cellules mononucléées.

Mucoviscidose (dépistage) voir Guthrie (test de -)

Myélogramme

Le myélogramme analyse la forme et le pourcentage des cellules de la moelle osseuse.

Objectifs de l'examen

- Rechercher la cause d'une cytopénie sanguine, d'une leucémie.
- Rechercher les métastases médullaires d'une tumeur solide.

Prélèvement

Par ponction du manubrium sternal ou de la crête iliaque avec un trocart de Mallarmé, puis aspiration à la seringue. Le frottis est étalé sur plusieurs lames, séché à l'air et coloré au May-Grünwald-Giemsa.

Lecture

Le myélogramme ne donne pas de chiffres absolus, mais seulement des pourcentages de cellules médullaires, la richesse cellulaire étant appréciée au faible grossissement et généralement cotée en + (de « + » moelle pauvre, à « ++++ » moelle particulièrement riche).

Chez l'adulte, le taux respectif des grandes lignées cellulaires tourne autour de 25 % pour la lignée rouge, de 60 % pour la lignée granuleuse, de 15 % pour les éléments non myéloïdes — qui sont des éléments normaux de la moelle mais ayant les fonctions du tissu lymphoïde.

Valeurs usuelles

Formule normale (en pourcentages)

Paramètre	Enfant < 2 ans	Adulte
Hémoblastes (cellules indifférenciées)	2 à 4	1 à 2
Lignée granuloctytaire		50 à 70
– Myéloblastes	0,5 à 1	0,5 à 2
– Promyélocytes	1 à 2	2 à 6
– Myélocytes neutrophiles	5 à 10	5 à 12
– Métamyélocytes	5 à 15	10 à 20
– Polynucléaires neutrophiles	15 à 20	15 à 30
Lignées basophile et éosinophile	1 à 4	1 à 4

Paramètre	Enfant < 2 ans	Adulte
Lignée rouge		15 à 30
– Proérythroblastes	0,5 à 2	0,5 à 2
– Érythroblastes basophiles	1 à 4	2 à 5
– Érythroblastes polychromatophiles	5 à 10	5 à 12
– Normoblastes	5 à 15	10 à 15
Lymphocytes, plasmocytes	30 à 50	5 à 15
Lignée monocytaire	0,5 à 2	2 à 3

La lignée plaquettaire n'est pas comptée car les mégacaryocytes sont inégalement répartis selon les zones du frottis et rares. Ils sont recherchés dans les franges du frottis et leur présence est simplement signalée.

Clinique

Leucémies aiguës (LA)

Le myélogramme, réalisé en urgence, confirme le diagnostic et identifie la leucémie aiguë.

La moelle est de richesse normale ou augmentée (les LA à moelle pauvres sont rares). Elle est infiltrée par des blastes. Selon la définition de l'OMS, le diagnostic est établi lorsqu'il y a plus de 20 % de blastes sur le myélogramme.

Dans les leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) (80 % des leucémies de l'enfant), les cellules leucémiques sont négatives pour la réaction cytochimique des myéloperoxydases et positives pour le PAS.

Dans les leucémies aiguës myéloblastiques (LAM) (majorité des leucémies de l'adulte), les blastes sont positifs pour la réaction des myéloperoxydases et PAS-négatifs. Des corps d'Auer (bâtonnets rouges) spécifiques des leucémies myéloïdes sont visibles dans le cytoplasme (parfois difficiles à trouver).

Le nombre de blastes a une importance pronostique car au-delà de 30 000 blastes/ μ L grand est le risque de CIVD.

Leucémies chroniques

Le myélogramme n'est pas indispensable au diagnostic de leucémie myéloïde chronique, confirmant simplement l'hyperplasie granuleuse. Il permet, certes, de faire un caryotype médullaire à la recherche d'un chromosome Philadelphie (Ph1), mais celui-ci peut être remplacé par la détection moléculaire du transcrit BCR-ABL dans le sang (*voir* Fiche « Chromosome Philadelphie »).

Le myélogramme est également inutile en cas de leucémie lymphoïde chronique : l'immunophénotypage met en évidence le profil caractéristique d'une population monoclonale de lymphocytes B (CD19+ et CD20+) coexprimant CD5.

Syndromes myélodysplasiques

La moelle montre ici d'une part des signes de myélodysplasie avec des troubles de maturation portant généralement sur les trois lignées (la moelle est riche et bloquée), d'autre part une infiltration blastique.

Il faut pratiquer une coloration de Perls pour compter les sidéroblastes et classer la myélodysplasie dans l'une des catégories de la classification OMS 2001-2008 (voir fiche Hémoglobine, diagnostic des anémies).

Thrombocytopénies

Lorsque le contexte clinique ne permet pas de reconnaître rapidement la cause d'une thrombocytopénie, le myélogramme est l'examen clé permettant de distinguer les thrombopénies périphériques caractérisées par une moelle riche en mégacaryocytes et les thrombopénies centrales liées à une insuffisance médullaire où les mégacaryocytes sont rares.

Aplasies (la moelle est pauvre)

Lorsque la moelle est pauvre ou déserte, le diagnostic d'aplasie médullaire toxique ou idiopathique est le plus probable. Mais un tel prélèvement peut aussi être dû à une myélofibrose ou une dilution lors de la réalisation du myélogramme.

Dans les cas douteux, une biopsie médullaire permet de connaître la richesse exacte de la moelle et de confirmer le diagnostic d'aplasie ou de myélofibrose.

Myoglobine

La myoglobine intervient dans l'oxygénation musculaire. C'est l'« hémoglobine du muscle ». Elle passe dans le sérum et dans l'urine en cas de nécrose ou de traumatisme musculaire.

Valeurs usuelles

► Dans le sérum : < 90 µg/L.

Normalement, l'urine ne contient pas de myoglobine.

Clinique

Rhabdomyolyses (lyse des fibres musculaires striées)

La myoglobine apparaît dans le sérum en cas de rhabdomyolyse traumatique (syndrome d'écrasement, brûlures, électrocutions) ou non traumatique, comme en réalisent les compressions musculaires au cours des pertes de conscience prolongées (comas, drogues, alcool), mais aussi certains médicaments (statines). L'insuffisance rénale aiguë en constitue la complication majeure.

Le passage de la myoglobine dans les urines les colore en rouge porto, qui fonce en vieillissant. Les bandelettes Hémastix® à l'ortholuidine sont positives alors qu'il n'y a pas d'hématies dans le culot de centrifugation urinaire.

Dans le sang, la créatinine est plus élevée que l'urée sanguine (en raison de la destruction musculaire). L'hypocalcémie est constante, parfois importante, < 1,8 mmol/L, liée au dépôt de calcium dans les masses musculaires. Les CPK sont massivement augmentées, en général supérieures à 5 000 UI/L et leur élévation est proportionnelle à l'intensité de la lyse musculaire.

Cardiopathies ischémiques

La myoglobine est un marqueur précoce de syndrome coronarien aigu : elle augmente dans le sérum au-delà de 90 µg/L dès la 3^e heure. Son dosage peut être utile en raison de sa grande valeur prédictive négative. Mais celui des troponines est préférable (voir Fiche « Troponines »).

Myoglobinurie récurrente génétique

Des épisodes de myoglobinurie déclenchés par les efforts ou une infection caractérisent la myoglobinurie récurrente génétique, maladie rare généralement transmise sur le mode récessif.

Neuron Specific Enolase (NSE) **voir Énolase neurospécifique**

Numération-formule sanguine (NFS), hémogramme

Examen le plus demandé en pratique quotidienne, apportant des renseignements dans des domaines dépassant largement celui de l'hématologie, la numération-formule sanguine (ou hémogramme) comprend la numération des éléments figurés du sang, le dosage de l'hémoglobine, la mesure de l'hématocrite, le calcul du nombre et du pourcentage des différentes catégories de globules blancs (formule sanguine). Elle est réalisée par des automates, précis, rapides et fiables.

Objectifs de l'examen

- L'examen peut avoir pour objet de trouver la cause d'une fatigue, d'une pâleur, d'une fièvre, d'un purpura, d'une polyadénopathie, surveiller une chimiothérapie...

Précautions de prélèvement

Prélèvement de sang veineux sur EDTA (un anticoagulant sec, ce qui permet d'éviter les erreurs de comptage dues à la dilution du sang par un excès d'anticoagulant liquide comme l'héparine) chez l'adulte ou de sang capillaire dans des microtubes calibrés (pulpe du doigt, talon) chez le nourrisson.

Il est inutile que le patient soit à jeun ; la digestion provoque certes une leucocytose mais très discrète (< 5 %). En revanche, il doit être au repos car l'effort physique intense peut provoquer des hyperleucocytoses.

Globules rouges (érythrocytes)

La concentration d'hémoglobine est exprimée en g/dL (rarement en $\mu\text{mol/L}$), l'hématocrite (pourcentage du volume sanguin occupé par les globules rouges) en fraction de litre.

Valeurs usuelles

Globules rouges, hémoglobine, hématoците

	Globules rouges (T/L)	Hémoglobine (g/dL)	Hématocrite (L/L)
Homme	4,5 à 6,2	13 à 18	0,40 à 0,54
Femme	4 à 5,4	12 à 16	0,35 à 0,47
Enfant (1 an)	3,6 à 5	12 à 16	0,36 à 0,44
Nouveau-né	5 à 6	14 à 20	0,44 à 0,60

Constantes érythrocytaires

À partir du nombre des globules rouges, du taux de l'hémoglobine et de l'hématocrite sont calculés des indices globulaires ou constantes érythrocytaires. Ces indices sont fournis par les compteurs électroniques mais peuvent aussi être facilement calculés en cas d'utilisation de méthodes manuelles (en urgence, par exemple).

Le volume globulaire moyen (VGM) exprime en femtolitres (1 fL = 10⁻¹⁵ litre) le volume des globules rouges :

VGM = Hématocrite/Nombre de globules rouges.

La concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCMH) exprime en g/dL (ou en %) la concentration en hémoglobine des globules rouges :

CCMH = Hémoglobine / Hématocrite.

La teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine (TCMH) exprime en pg/cellule (1 pg = 10⁻¹² g) la quantité d'hémoglobine contenue dans un globule rouge :

TCMH = Hémoglobine/Nombre de globules rouges.

Valeurs usuelles

Valeurs normales des constantes érythrocytaires

	VGM (fL)	CCMH (g/dL)	TCMH (pg)
Adulte	85 à 95	32 à 36	27 à 32
Enfant (> 1 an)	70 à 85		24 à 31
Nouveau-né	100 à 110		29 à 37

Chez l'adulte, un VGM inférieur à 85 fL définit la microcytose, un VGM supérieur à 95 fL la macrocytose.

Une CCMH inférieure à 32 g/dL traduit une hypochromie, une CCMH comprise entre 32 et 36 g/dL une normochromie (il n'y a pas d'hyperchromie).

Moins utilisée que la CCMH, la TCMH est plus sensible qu'elle pour juger d'une hypochromie.

Réticulocytes

Les réticulocytes sont les précurseurs immédiats des globules rouges encore capables de synthétiser de l'hémoglobine. En circulation depuis moins de 48 heures, ils sont reconnaissables au réticulum (*réticulo-cytes*) dont ils sont pourvus que met en évidence sur les frottis une coloration au bleu de crétyl. Ils sont comptés en cytométrie de flux.

Le taux normal des réticulocytes est de 25 à 100 G/L (il est toujours exprimé en nombre absolu). Lorsqu'une anémie est régénérative, la réticulocytose est > 120 G/L (hémorragies, anémies hémolytiques) ; elle est inférieure à 60 G/L lorsqu'une anémie est arégénérative.

Globules blancs (leucocytes)

Numération

La numération des globules blancs, assurée par les automates qui reconnaissent les cellules nucléées, donne les résultats suivants.

Valeurs usuelles

Numération globale normale (système international d'unités)

	Hématies (T/L)	Leucocytes (G/L)
Homme	4,5 à 6,2	4 à 10
Femme	4 à 5,4	4 à 10
Enfant (> 1 an)	3,6 à 5	4 à 12
Nouveau-né	5 à 6	10 à 25

Formule sanguine (formule leucocytaire)

La numération des éléments figurés du sang est complétée par une formule sanguine qui donne le nombre de chacune des catégories de leucocytes par unité de volume.

La formule peut être établie au microscope sur un frottis sanguin ou — mieux — par un automate intégrant la formule sanguine au circuit de la numération.

L'interprétation d'une formule sanguine doit se faire à partir des nombres absolus ; les pourcentages sont source de confusion (prétendues « inversions » de la formule sanguine).

Valeurs usuelles

Formule sanguine normale chez l'adulte

Catégories de leucocytes	Valeurs absolues (G/L ou $10^9/L$)
Polynucléaires neutrophiles	1,5 à 7
Polynucléaires éosinophiles	< 0,5
Polynucléaires basophiles	< 0,05
Lymphocytes	1 à 4
Monocytes	0,1 à 1

Chez le nouveau-né, la formule sanguine est proche de celle de l'adulte avec toutefois une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles (6 à 25 G/L) qui disparaît en quelques semaines. Chez l'enfant se produit une lymphocytose physiologique pouvant aller jusqu'à 10 G/L. Le retour à la formule de l'adulte se fait entre 6 et 10 ans.

OH-progestérone (17-) voir Progestérone

Orosomucoïde voir Inflammation (protéines de l'–)

Oxyde de carbone (carboxyhémoglobine)

L'oxyde de carbone (CO) est une cause fréquente d'intoxication volontaire ou accidentelle, potentiellement mortelle si elle est méconnue. Son dosage a de larges indications, surtout en hiver.

Précautions de prélèvement

Prélèvement de sang artériel (en même temps que les gaz du sang) sur fluorure de sodium associé à de l'héparine (pas d'oxalate). Tube bien rempli, fermé, sans espace gazeux. Dosage immédiat.

Valeurs usuelles

Les résultats, jadis rendus en % de carboxyhémoglobine par rapport à l'hémoglobine totale, sont exprimés aujourd'hui :

- soit en mL d'oxyde de carbone pour 100 mL de sang (1 mL de CO pour 100 mL correspond environ à 4 % de carboxyhémoglobine) ;
- soit en mmol/L.
- ▶ L'oxycarbonémie normale est inférieure à 0,50 mL/100 mL (0,22 mmol/L) chez le non-fumeur (< 2 % de carboxyhémoglobine).
- ▶ Elle est de l'ordre de 1 mL/100 mL chez les fumeurs et peut atteindre 2 mL/100 mL (8 % de carboxyhémoglobine) chez les grands tabagiques.

Facteur de conversion :

- $\text{mmol/L} \times 2,22 = \text{mL}/100 \text{ mL}$.
- $\text{mL}/100 \text{ mL} \times 0,45 = \text{mmol/L}$.

Clinique : intoxication oxycarbonée

Il y a intoxication aiguë à partir de 3 mL/100 mL (soit 12 % de carboxyhémoglobine). Céphalées, vertiges, hyperpnée et confusion apparaissent vers 6-8 mL/100 mL, coma, convulsions vers 10-12 mL/100 mL.

La sensibilité au monoxyde de carbone varie selon les sujets. Elle est plus grande chez les patients souffrant d'un déficit en oxygène : anémiques, insuffisants respiratoires ou cardiaques.

Une oxygénothérapie délivrée pendant les premiers secours peut abaisser (modérément) la concentration de CO. En tenir compte dans l'indication d'une oxygénothérapie hyperbare.

La demi-vie de la carboxyhémoglobine est de 5 heures. Un résultat normal peut être lié à un prélèvement tardif. Si le diagnostic a été envisagé trop tard pour que le dosage donne des résultats, demander à l'ARS de faire rechercher d'urgence du CO au domicile du patient. Toute concentration supérieure à 50 ppm (parties par million) est anormale.

Paludisme

Parasitose fébrile et hémolysante, due à des protozoaires du genre *Plasmodium* transmis par les anophèles, le paludisme est fréquent dans la zone tropicale comprise entre 25° de latitude nord et 25° de latitude sud, particulièrement en Afrique noire. Il doit être recherché — quasi systématiquement — chez tout patient fébrile de retour de cette zone.

Clinique

La fièvre est le signe principal du paludisme. Elle débute 7 à 15 jours après l'infestation, souvent associée à un syndrome grippal (céphalées, myalgies) ou des troubles digestifs (« embarras gastrique fébrile » ou diarrhée évocatrice).

La fièvre peut prendre la forme d'accès palustres alternant fièvre, frissons et sueurs intenses. C'est le cas pour les paludismes à *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* quelques temps après une primo-invasion non traitée. Elle peut alors être intermittente, quarte (*P. malariae*) ou tierce.

Diagnostic

Le diagnostic est porté grâce à deux examens systématiquement associés, le frottis et la goutte épaisse.

Frottis

Les parasites sont d'abord recherchés sur un frottis sanguin, coloré au May-Grünwald (ou à l'acridine orange). Une lecture prolongée (20 minutes) est nécessaire. Le frottis sanguin permet d'identifier l'espèce plasmodiale. Il permet également de calculer la parasitémie, exprimée en % d'hématies parasitées. Ce calcul est indispensable en cas d'infection à *P. falciparum* (une parasitémie > 4 % est un indice de gravité).

Le frottis dépiste difficilement les parasitémies inférieures à 150 parasites/ μ l.

Goutte épaisse

La goutte épaisse s'effectue sur une grosse goutte de sang prélevée au bout du doigt, déposée au centre d'une lame puis défibrinée en tournant régulièrement le coin d'une lamelle dans la goutte tout en l'étalant d'un mouvement de spirale. La goutte est séchée à plat 24 heures à température du laboratoire. Elle est colorée au Diff-Quick ou au Giemsa.

Sur la goutte épaisse, où les hématies ont disparu, les parasites apparaissent bien, même s'ils sont peu nombreux. La sensibilité est dix fois celle du frottis, de l'ordre de 5 à 15 parasites/ μL .

La technique a l'inconvénient d'être lente. Aussi des techniques rapides avec séchage immédiat à l'étuve à 37 °C et lyse des hématies à la saponine ont-elles été mises au point qui donnent un résultat dans l'heure.

La goutte épaisse ne permet guère le diagnostic d'espèces car les hématies sont lysées et leur forme contribue à la reconnaissance des espèces.

Autres techniques

Le sérodiagnostic (IFI ou ELISA) n'a pas d'intérêt, car tout patient ayant séjourné suffisamment longtemps en zone d'endémie a des anticorps.

La détection antigénique au moyen de tests de diagnostic rapide (TDR) sur bandelettes à partir d'une goutte de sang est recommandée par l'OMS dans les zones impaludées. Ces tests détectent la protéine HRP-2 (*Histidine Rich Protein 2*) spécifique de *P. falciparum*, et/ou une panLDH (pLDH) commune aux quatre espèces plasmodiales. Leur sensibilité est de l'ordre de 100 parasites/ μL . Ils ne nécessitent pas d'expertise particulière et sont utiles lorsque frottis et goutte épaisse sont négatifs en dépit d'une forte suspicion clinique.

Le QBC (*Quantitative Buffy Coat*), ou « Malaria test » repose sur la coloration fluorescente des acides nucléiques du parasite par l'acridine orange. 50 μL de sang sont recueillis sur un tube à hématocrite. La lecture se fait au microscope à fluorescence. Cette méthode très sensible est utile aux biologistes peu spécialisés. Elle ne permet pas le diagnostic d'espèce.

La PCR permet de détecter des parasitemies extrêmement faibles (par exemple chez des voyageurs suivant une chimioprophylaxie) et repère les mutations qui sont corrélées avec une résistance aux antipaludéens. L'ADN du parasite peut être détecté jusqu'à 1 mois après un accès traité.

Paludisme à *P. falciparum*

Plasmodium falciparum est à la fois l'espèce la plus la plus fréquemment rencontrée (98 % des paludismes en Afrique noire) et la plus dangereuse, responsable de formes mortelles.

La mise en évidence de *Plasmodium falciparum* implique de rassembler rapidement les éléments de gravité (OMS, 2000) : la présence de l'un au moins d'entre eux définit le paludisme perniciosus ou neuropaludisme (*cerebral malaria*).

S'il s'agit d'une autre espèce : *P. malariae*, *P. ovale*, *P. vivax*, le pronostic vital n'est pas en jeu.

Critères OMS 2000 (Transactions of the Royal Society for Tropical Medicine and Hygiene).

Critères cliniques	Critères biologiques
Troubles de la conscience	Parasitémie élevée > 4 % chez un sujet non immun
Convulsions (> 2 par jour)	Insuffisance rénale (créatinine > 265 µmol/L)
Prostration	Anémie (Hb < 7 g/dL ou HT < 0,20)
Détresse respiratoire	Acidose (bicarbonates < 15 mmol/L, pH < 7,35)
TA systolique < 80 chez l'adulte	Hypoglycémie < 2,2 mmol/L
	Lactatémie > 5 mmol/L
	Bilirubine > 50 µmol/L

Paracétamol (dosage)

Le paracétamol à doses massives provoque une hépatite cytolytique qui peut être mortelle. Bien que ce mode de suicide soit plus courant dans les pays anglo-saxons que dans notre pays, les services d'urgences sont régulièrement confrontés à cette intoxication. L'acétylcystéine est un traitement efficace, susceptible de prévenir la cytolysé hépatique massive, mais n'a de chance de succès qu'à condition d'être donnée avant la 10^e heure. D'où l'intérêt d'un dosage précoce.

Toxicologie

L'absorption du paracétamol est rapide et totale. Le pic plasmatique est atteint en 1 heure environ. Le métabolisme est essentiellement hépatique. Le surdosage entraîne un déficit en glutathion.

La dose maximale est de 4 g/24 h chez l'adulte, de 60 mg/kg chez l'enfant.

Un risque léthal existe pour une dose supposée ingérée (DSI) > 10 g chez l'adulte, de 100 mg/kg chez l'enfant. Le risque d'hépatite est réel à partir d'une DSI de 8 g chez l'adulte. La dose toxique est plus basse en cas d'alcoolisme, de déficit en glutathion (antirétroviraux).

Après un intervalle libre de quelques heures, l'intoxication se manifeste par des nausées, des vomissements, des douleurs abdominales. Puis s'installe une hépatite qui se traduit par une cytolysé intense (transaminases très élevées, $\times 100$ à $\times 1\,000$ vers la 12^e heure), une insuffisance hépatique sévère (taux de prothrombine effondré), une acidose.

L'administration de N-acétylcystéine (NAC) par voie orale ou IV, avant la 10^e heure permet de reconstituer les stocks de glutathion. Elle a transformé le pronostic.

Résultats

Le dosage de la paracétamolémie, à partir de la 4^e heure après l'ingestion, permet d'évaluer le risque d'hépatotoxicité avant l'apparition des signes cliniques. Si l'heure d'ingestion n'est pas connue, deux dosages à 4 heures d'intervalle apprécient la demi-vie.

Les résultats sont rendus en mg/L ou en $\mu\text{mol/L}$ ($1\,000\ \mu\text{mol} = 150\ \text{mg}$). Ils sont interprétés au moyen de l'abaque de Rumack et Matthew (jointe ordinairement aux résultats) qui indique les risques de survenue d'une hépatite grave en fonction de la concentration plasmatique de paracétamol et du temps écoulé depuis l'ingestion (il ne peut donc être utilisé que si l'heure de la prise est connue).

- Il y a risque d'hépatite mortelle si la paracétamolémie est > 300 mg/L ($2\ 000$ $\mu\text{mol/L}$) à la 4^e heure et 45 mg/L (300 $\mu\text{mol/L}$) à la 15^e heure.
- Il y a risque d'hépatite grave lorsque la paracétamolémie dépasse 200 mg/L (1 333 $\mu\text{mol/L}$) à la 4^e heure et 30 mg/L (200 $\mu\text{mol/L}$) à la 15^e heure.

L'administration précoce de N-acétylcystéine est très efficace et bien tolérée. Il est justifié de la prescrire systématiquement sans attendre les résultats de l'analyse toxicologique sur la seule notion d'une intoxication volontaire quelle que soit l'heure ou la dose ingérée.

Parathormone (PTH) (parathyrine)

La parathormone (PTH) produite par les glandes parathyroïdes participe, avec la calcitonine et la vitamine D, à la régulation du métabolisme phosphocalcique. Elle augmente la réabsorption tubulaire du calcium et diminue celle du phosphore. Elle augmente donc la calcémie et diminue la phosphorémie.

Sa sécrétion est régulée par la concentration en calcium ionisé (plus la calcémie s'élève plus la sécrétion parathyroïdienne diminue et inversement) et par celle des phosphates (plus la phosphorémie s'élève, plus la sécrétion parathyroïdienne augmente et inversement).

La PTH circule dans le plasma sous la forme d'une hormone native, la parathormone dite « intacte » (PTH_i) ou entière (PTH₁₋₈₄ : 84 acides aminés dont les 34 premiers sont actifs), et de fragments produits par protéolyse de la PTH_i, biologiquement inactifs.

Objectifs du dosage

- Explorer une hypercalcémie.
- Suivre un insuffisant rénal chronique.
- Faire le point sur une lithiase calcique, une polyendocrinopathie auto-immune.

Précautions de prélèvement

Prélèvement sur EDTA (pas d'héparine), le matin à jeun, après 7 h, dans la glace, en évitant l'hémolyse.

Envoi immédiat au laboratoire (pour centrifugation et congélation immédiate).

La PTH est toujours dosée conjointement à la calcémie corrigée pour l'albuminémie.

Valeurs usuelles

Les résultats peuvent varier en fonction des anticorps utilisés par le laboratoire.

- ▶ PTH intacte (1-84) sérique 12 à 65 pg/mL (1,3 à 6,9 μmol/L).
- ▶ La PTH plasmatique est plus élevée de 10 à 20 %.

Clinique

Parathormone élevée

Hyperparathyroïdie primaire (hypercalcémie + PTH augmentée)

Une PTH élevée associée à une hypercalcémie évoque une hyperparathyroïdie primaire.

L'hyperparathyroïdie primaire se révèle parfois par des douleurs osseuses, un tassement vertébral, une lithiase rénale récidivante, une faiblesse musculaire. C'est rare. Le plus souvent, elle est asymptomatique, découverte fortuitement sur une hypercalcémie modérée (calcémie > 105 mg/L ou 2,63 mmol/L) et stable au cours des années.

Le diagnostic d'hyperparathyroïdie est porté sur une hypercalcémie avec hypophosphatémie (< 30 mg/L). La parathormone est élevée ou normale haute (> 50 pg/ml), inappropriée à l'hypercalcémie.

Sont parfois notées une acidose hyperchlorémique (absente dans les autres causes d'hypercalcémies), une élévation des marqueurs du remodelage osseux (phosphatases alcalines, hydroxyproline urinaire).

L'hyperparathyroïdie primaire survient chez la femme de la cinquantaine.

Elle survient dans 85 % des cas à un adénome parathyroïdien.

Avant 40 ans, il est pertinent d'évoquer une néoplasie endocrinienne multiple (NEM) de type 1 (adénomes parathyroïdien, pancréatique, de glande pituitaire — les trois « P »...) ou de type 2A (hyperplasie parathyroïdienne, phéochromocytome, carcinome médullaire de la thyroïde).

Hyperparathyroïdie secondaire (hypocalcémie + PTH augmentée)

Une PTH élevée associée à une hypocalcémie évoque une hyperparathyroïdie secondaire.

L'hyperparathyroïdie secondaire reconnaît deux causes : l'insuffisance rénale chronique et le déficit en vitamine D.

Insuffisance rénale chronique (IRC)

L'IRC se complique précocement d'une hypocalcémie qui provoque une hyperparathyroïdie secondaire (PTH > 500 pg/ml) qui tend à la corriger mais qui est délétère pour l'os : ostéodystrophie rénale. Témoin de l'insuffisance rénale outre l'hypocalcémie, une hyperphosphorémie.

Le traitement est alors ajusté de manière à maintenir la concentration de PTH entre 150 et 300 pg/mL (la calcémie étant maintenue entre 2,1 et 2,4 mmol/L).

Hypovitaminose D

Un déficit en vitamine D peut être dû à :

- une carence d'apport à la suite d'un déficit d'exposition solaire (cause habituelle), ou d'une malabsorption (maladie coeliaque surtout, aussi affection biliaire, pancréatite chronique) ;

- une anomalie de la 25-hydroxylation hépatique en cas d'hépatite chronique, de cirrhose.

La carence vitaminiq ue entrave l'absorption calcique, d'où une hypocalcémie (avec hypocalciurie) qui stimule la sécrétion de PTH, laquelle provoque une augmentation de la résorption osseuse.

La calcémie basse s'associe à une hypophosphorémie. La vitamine D est < 30 ng/mL. La PTH peut être très élevée.

Portrait biologique d'une hypovitaminose D :

- hypocalcémie PTH normale ou élevée > 50 pg/mL ;
- hypophosphatémie < 0,9 mmol/L ;
- phosphatases alcalines élevées ;

Parathormone basse

Hypoparathyroïdie (hypocalcémie + PTH diminuée)

L'hypoparathyroïdie est beaucoup plus rare que les deux causes précédentes. Parfois due à l'ablation malencontreuse des parathyroïdes au cours d'une thyroïdectomie, elle peut aussi être secondaire à une maladie auto-immune polyglandulaire, à une hémochromatose, à une hypomagnésémie sévère (< 0,4 mmol/L) provoquée par un alcoolisme chronique, une malabsorption, un traitement par les dérivés du platine. Elle reste souvent idiopathique.

En cas d'hypoparathyroïdie, l'hypocalcémie s'associe à une phosphorémie élevée, la PTH est basse ou subnormale.

Hypercalcémies malignes

Le syndrome d'hypercalcémie humorale maligne complique les cancers et certains lymphomes. Il est dû à la synthèse par une tumeur maligne, de PTHrp, un précurseur de peptides actifs communs avec ceux de la PTH, qui peut être dosé (valeurs usuelles < 2,5 nmol/mL). Le tableau est proche de l'hyperparathyroïdie primitive (hypercalcémie avec hypophosphatémie) mais avec une PTH basse.

Pseudo-hypoparathyroïdies

Les pseudo-hypoparathyroïdies sont des affections exceptionnelles dues à une résistance des tissus cibles à la PTH : la synthèse de la PTH est normale mais il n'y a pas d'action périphérique. Le tableau est celui d'une hypoparathyroïdie avec hypocalcémie mais la PTH est élevée, ce qui traduit une résistance à l'action de la PTH.

La plus connue est l'ostéodystrophie d'Albright isolée ou s'accompagnant de résistances hormonales multiples. C'est une maladie familiale

à transmission autosomique dominante. Les sujets sont de petite taille, obèses, avec une bradymétacarpie.

L'exploration des pseudo-hypparathyroïdies se fait dans des services spécialisés, par des tests de stimulation par la PTH₁₋₃₄ : l'AMP cyclique néphrogénique et le taux de réabsorption des phosphates (TRP) n'augmentent pas après administration de PTH synthétique. Les tests sont complétés par la recherche d'une anomalie du gène codant la protéine Gs composante du récepteur de la PTH.

Peptide C (ou peptide de connexion)

Le peptide C (peptide de connexion) unit les chaînes A et B de l'insuline dans la molécule de pro-insuline. Celle-ci est ensuite scindée en insuline et peptide C qui sont libérés en quantités équimoléculaires dans le sang portal. Ensuite, insuline et peptide C diffèrent : le peptide C n'est pas métabolisé dans le foie. Sa demi-vie de 30 minutes est dix fois plus longue que celle de l'insuline. Il n'est pas reconnu par d'éventuels anticorps dirigés contre l'insuline. Il ne se trouve pas dans les préparations d'insuline. D'où l'intérêt de son dosage, plus commode que celui de l'insuline, pour évaluer l'insulinosécrétion.

Valeurs usuelles

► Dans le sang, les valeurs usuelles sont comprises, selon les techniques, entre 1 et 5 ng/mL (0,4 à 1,7 nmol/L) chez l'adulte, plus basses chez l'enfant < 6 ans.

Ces valeurs basales sont peu discriminatives. Le peptide C est dosé avant et après épreuve de jeûne, stimulation par le glucagon (1 mg par voie IV) ou l'arginine (25 g par voie IV en 30 minutes). Le taux de base est multiplié par au moins 2 chez le sujet normal.

Clinique

Diabète sucré

Chez le diabétique, le dosage du peptide C permet d'évaluer la fonction résiduelle des cellules bêta langheransiennes.

Lorsqu'une sécrétion résiduelle d'insuline est conservée, l'injection de glucagon stimule la sécrétion de peptide C dont le taux de base est au moins doublé. Le diabète est plus stable et le risque de complications chroniques moins élevé.

Un peptide C bas, non ou peu stimuable par le glucagon, associé à des anticorps anti-cellules d'îlots est caractéristique du diabète insulino-dépendant.

En fait, le dosage du peptide C n'est pas pratiqué chez le diabétique en dehors de protocoles de recherche.

Hypoglycémies

Dans les insulinomes (nésidioblastomes, voir Fiche « Glucose sanguin (hypoglycémies de l'adulte) »), sécréteurs d'insuline, le peptide C est élevé

et sa sécrétion n'est pas suppressible par l'hypoglycémie que provoque le jeûne car l'hypersécrétion d'insuline est autonome. Au cours d'une épreuve de jeûne, alors que s'effondre la glycémie, inférieure à 0,45 g/L, l'insulinémie reste normale ou élevée, inadaptée à la glycémie et le peptide C plasmatique demeure élevé.

Dans les hypoglycémies factices par injections clandestines d'insuline, la concentration du peptide C est très basse, freinée par l'hypoglycémie, alors que l'insulinémie est élevée.

Phénotypage des lymphocytes voir Lymphocytes (phénotypage)

Phosphatases alcalines

Ces enzymes membranaires sont retrouvées dans la plupart des tissus de l'organisme (os, foie, rein, intestin) et le placenta. Les phosphatases alcalines (PAL) présentes dans le plasma sont principalement d'origine hépatique et osseuse. Les PAL comprennent trois isoenzymes codées par trois gènes : placentaire, intestinal, aspécifique. Le produit de ce dernier gène, une fois modifié, donne naissance aux formes caractéristiques de différents tissus.

L'activité PAL plasmatique est le résultat de l'activité des diverses isoenzymes. Chez l'enfant, il y a 25 % d'isoformes hépatiques et 65 % d'isoformes osseuses. Chez l'adulte, les PAL osseuses et les PAL hépatiques représentent chacune 50 % de l'activité totale. L'isoforme placentaire est présente dans le sang à partir du 4^e mois de grossesse et jusqu'à sa fin.

Objectifs du dosage

- Reconnaître et évaluer une cholestase hépatique.
- Mesurer un remodelage osseux.

Précautions de prélèvement

Prélever sur sang total hépariné (fluorure, oxalate ne conviennent pas) ou sur tube sec.

Attention !

L'hémolyse fausse le dosage (phosphatases alcalines érythrocytaires).

Valeurs usuelles

- ▶ Chez l'adulte : de 50 à 150 UI/L (à 37°).
- ▶ Chez l'enfant : de 100 à 300 UI/L.
- ▶ Chez la femme enceinte, les PAL sont multipliées par 3.

Les chiffres plus élevés de l'enfant sont liés à la croissance osseuse, les valeurs maximums étant observées chez le nourrisson (entre 100 et 280 UI/L) et à la puberté (entre 90 et 300 UI/L).

Clinique

Élévation des PAL

En dehors de la grossesse, une augmentation de l'activité phosphatase alcaline dans le plasma traduit soit une cholestase hépatique soit une augmentation du remodelage osseux.

Élévations d'origine hépatique : cholestase

Une cholestase peut se traduire par des signes cliniques (prurit, ictère à bilirubine conjuguée, amaigrissement) ou rester paucisymptomatique. Son diagnostic repose sur l'association d'une élévation des PAL plasmatiques (> 1,5 N) et une élévation concomitante des γ -GT (> 3 N) (+++).

La 5'-nucléotidase (plus spécifique que les PAL mais moins sensible) est également élevée ainsi que la bilirubine conjuguée. Le TP est diminué, le facteur V normal. Les transaminases sont plus ou moins augmentées.

Les principales causes de cholestase sont rassemblées dans le tableau suivant.

Causes des cholestases.

Atteinte des transporteurs canaliculaires	Atteinte des petites voies biliaires	Atteinte des grosses voies biliaires
Hépatites virales, auto-immunes, alcooliques, médicamenteuses Cirrhose Rares maladies génétiques (cholestase intra-hépatique familiale progressive, cholestase récurrente bénigne)	Cirrhose biliaire primitive (CBP) Cholangite immunoallergique Syndrome d'Alagille Mucoviscidose	Lithiase biliaire Cancer des voies biliaires principales Cancer du pancréas Sténose postopératoire des voies biliaires Cholangite sclérosante primitive Cholangite auto-immune à IgG4

Les cholestases observées au cours des hépatites aiguës (hépatite cholestastique) ou chronique (virales, alcooliques ou médicamenteuses), souvent modérées, sont facilement identifiées.

En cas de cholestase prédominante ou isolée (les transaminases sont modérément ou moyennement élevées), le premier geste est de rechercher par l'imagerie (échographie, cholangiographie IRM ou endoscopique) un obstacle sur la voie biliaire principale. Le cancer du pancréas, le cancer primitif de la voie biliaire principale, la lithiase cholécystique en sont les trois causes majeures.

Deux causes rares sont également reconnues par la cholangio-IRM (succession de dilatations et de rétrécissements des voies biliaires) : la cholangite sclérosante primitive, suspectée chez un homme aux antécédents de maladie inflammatoire intestinale, et la cholangite à IgG4 (pancréatite auto-immune et élévation des IgG4 sériques).

En l'absence d'obstacle sur les grosses voies biliaires, le diagnostic de cirrhose biliaire primitive est évoqué chez une femme de plus de 50 ans souffrant de prurit (diagnostic sur la présence d'anticorps anti-mitochondries) ; une cholangite immunoallergique médicamenteuse est systématiquement recherchée. Dans les cas difficiles, une biopsie hépatique peut être indiquée.

Chez l'enfant, les cholestases sont dues à l'atrésie des voies biliaires, la maladie d'Alagille, la cholangite sclérosante, la cholestase intra-hépatique familiale.

L'hyperphosphatasémie bénigne transitoire se traduit, avant l'âge de 5 ans, par une augmentation des PAL (> 800 UI) qui se normalise spontanément en 6 mois.

Élévations d'origine osseuse

En l'absence de cholestase, l'élévation des PAL reflète l'augmentation du remodelage osseux et plus précisément de l'activité ostéoblastique — les ostéoblastes élaborent l'os jeune par apposition puis minéralisation de la matrice protéique.

Maladie de Paget

Chez l'adulte, c'est dans la maladie de Paget, où l'hyper-remaniement osseux est particulièrement important, que l'élévation des PAL est la plus marquée (jusqu'à $N \times 30$).

La maladie de Paget est une ostéodystrophie bénigne localisée à une ou plusieurs pièces osseuses qui conduit à un os anormal hypertrophique. Elle se révèle ordinairement par des douleurs osseuses permanentes, tenaces ; des déformations osseuses du crâne ou des membres sont possibles.

L'augmentation des phosphatases alcalines reflète l'augmentation du remodelage osseux, proportionnelle à l'étendue des lésions. Le bilan phosphocalcique reste normal ; il n'y a pas de syndrome inflammatoire : la VS est normale. La scintigraphie osseuse, plus sensible que la radiologie, évalue l'extension de la maladie.

Métastases osseuses condensantes

L'élévation des PAL est importante ($N \times 10$) lorsque se produisent des métastases osseuses condensantes (cancer de la prostate).

Ostéomalacie

L'activité phosphatasique est également augmentée dans l'ostéomalacie qui se traduit par des douleurs osseuses diffuses du rachis, des côtes et du bassin, une faiblesse musculaire.

Les radiographies montrent une hypertransparence osseuse avec limites floues des vertèbres, et des pseudo-fractures ou stries de Looser-Milkman.

La carence vitaminique entrave l'absorption calcique, d'où une hypocalcémie (avec hypocalciurie précoce et constante) qui stimule la sécrétion de

PTH, laquelle provoque une hypophosphorémie et une augmentation de la résorption osseuse.

L'ostéomalacie est due principalement à une carence en vitamine D (d'apport ou liée à une malabsorption) à un défaut d'hydroxylation de la vitamine D (hépatite chronique), à une fuite rénale de phosphore (Fanconi, acidose tubulaire rénale).

Ostéoporose, métastases ostéolytiques

Les PAL restent normales en cas d'ostéoporose — sauf en cas de tassement vertébral récent, où elles peuvent être multipliées par 2 ou 3 —, de myélome, de métastases ostéolytiques (cancers du sein).

Diminution des PAL (hypophosphatasie)

Elle est très rare.

Elle s'observe dans l'exceptionnelle hypophosphatasie héréditaire, à transmission autosomale généralement dominante (mais aussi récessive, cela dépend des mutations du gène *ALPL*). Son expression phénotypique va des formes néonatales rapidement léthales à des formes tardives révélées par un rachitisme, une petite taille, la chute précoce des dents de lait. Pensez à doser les PAL chez un enfant de petite taille.

Une diminution des PAL peut être due à une hypoparathyroïdie, une acrodermatite, une insuffisance hépatocellulaire sévère.

Phosphore sanguin (phosphatémie)

Absorbé par l'intestin, éliminé par le rein en mêmes quantités, le phosphore participe aux processus énergétiques (ATP) et aux processus d'information hormonale (AMPC). Il est stocké dans les os avec le calcium et constitue le composant le plus important du squelette. Dans le sang, la concentration de phosphore inorganique (distinct du phosphore lié à des molécules organiques comme l'ATP), dosé sous le nom de phosphates, est faible, de l'ordre de 1 mmol/L. Elle est régulée par la PTH qui contrôle son élimination urinaire.

Objectifs du dosage

- Phosphore et calcium sont toujours dosés conjointement (« bilan » phosphocalcique).
 - Un bilan phosphocalcique peut être demandé devant :
 - une asthénie, des troubles digestifs, neurologiques, évoquant une hypercalcémie ;
 - devant une tétanie, des convulsions chez l'enfant, signes possibles d'hypocalcémie ;
- des polyalgies pouvant être secondaires à une hypophosphorémie.
- Plus souvent, il sert à préciser la cause ou à évaluer le pronostic d'une maladie osseuse : ostéomalacie, cancers, myélome, Paget...
- Il est souvent prescrit en complément d'un ionogramme sanguin systématique.

Précautions de prélèvement

Prélever à jeun afin d'éviter les variations postprandiales (l'hyperglycémie diminue la phosphorémie) et le matin en raison de variations nyctémérales. Se garder de toute hémolyse car la concentration en phosphates est élevée dans les globules rouges.

Le sang doit être centrifugé sans délai et le dosage effectué dans les 2 heures.

Valeurs usuelles

Phosphatémie

- ▶ Adulte : 0,80 à 1,45 mmol/L (25 à 45 mg/L).
- ▶ Valeurs plus élevées chez l'enfant : 1,28 à 1,92 mmol/L (40 à 60 mg).

Facteur de conversion :

- $\text{mg} \times 0,032 = \text{mmol}$.
- $\text{mmol} \times 31 = \text{mg}$.

Phosphaturie

▶ 15 à 30 mmol/24 h (500 mg à 1 g).

Valeur seuil de l'hyperphosphaturie

▶ 0,5 mmol/kg/24 h.

Clinique**Hyperphosphatémie (phosphore > 1,60 mmol/L ou 50 mg/L)****Hyperphosphatémie aiguë (syndrome de lyse tumorale)**

Une hyperphosphatémie aiguë peut être due au transfert du phosphore des cellules vers le secteur extracellulaire, au cours de rhabdomyolyses, d'hyperthermies malignes ou en cas d'ostéolyses métastatiques étendues.

L'hyperphosphatémie est l'un des signes cardinaux du « syndrome de lyse tumorale » induit par la libération massive de composants cellulaires après chimiothérapie des LAL hyperleucocytaires, des lymphomes non hodgkiniens de haut grade, des tumeurs à taux de prolifération élevée.

Signes cardinaux du syndrome de lyse tumorale :

- hyperphosphatémie +++ (> 1,60 mmol/L chez l'adulte, 2,1 mmol chez l'enfant) ;
- hyperuricémie ;
- hyperkaliémie ;
- hypocalcémie.

Insuffisance rénale

La cause de loin la plus fréquente de l'hyperphosphatémie est l'insuffisance rénale chronique (IRC). Celle-ci provoque une hypercalciurie cause d'hypocalcémie, une hyperphosphatémie par hypophosphaturie, un déficit de transformation de la vitamine D en forme active. Ces perturbations sont à l'origine d'une hyperparathyroïdie secondaire (et une hypersécrétion de FGF23, *Fibroblast Growth Factor 23*) qui, en diminuant la réabsorption tubulaire du phosphore, augmente la concentration plasmatique en phosphate lorsque la clairance de la créatinine tombe au-dessus de 30 mL/min. L'hyperparathyroïdie déclenche une fibro-ostéoclasie délétère pour l'os.

Les phosphates sont difficiles à éliminer par dialyse. Au stade terminal de l'IRC, l'hyperphosphorémie expose aux précipitations calciques dans les tissus mous, source de prurits (secondaires aux dépôts sous-cutanés),

de calcifications cardiovasculaires présentes dans les médias artérielles. L'hypocalcémie secondaire à la précipitation de phosphate de calcium peut entraîner crampes musculaires et tétanie.

Hypoparathyroïdie

Dans l'hypoparathyroïdie, qu'elle soit chirurgicale ou idiopathique, associée à une maladie auto-immune, à une hémochromatose, un déficit magnésien, ainsi que dans la pseudo-hypoparathyroïdie par résistance rénale à l'action de la PTH (ostéodystrophie héréditaire d'Albright), le déficit hormonal augmente la réabsorption tubulaire de phosphates et leur concentration plasmatique.

Toutefois, la phosphatémie excède rarement 1,8 mmol/L (55 mg/L) chez l'adulte. Elle s'accompagne d'une hypocalcémie et d'une hypocalciurie. La PTH est effondrée.

Hypophosphatémie (phosphore < 0,8 mmol/L)

Hypophosphatémie aiguë

Des hypophosphorémies aiguës s'observent dans les services de réanimation lorsque des apports glucidiques importants d'insuline ou de glucose favorisent la pénétration cellulaire du phosphore chez les patients recevant une alimentation parentérale.

L'alcoolisme aigu, les brûlures étendues, en provoquant des pertes de phosphore urinaires (alcool) ou cutanées (brûlures), sont également la cause d'hypophosphatémies aiguës.

L'hypophosphatémie doit être corrigée lorsqu'elle est < 0,45 mmol/L.

Hypophosphatémie avec calcémie augmentée : hyperparathyroïdie

Une hypophosphatémie est inconstamment retrouvée dans l'hyperparathyroïdie qui augmente l'excrétion urinaire du phosphore par diminution de sa réabsorption tubulaire. L'hypophosphatémie s'accompagne ici d'une hypercalcémie. Toute hyperparathyroïdie, due à un adénome parathyroïdien (PTH très élevée) ou secondaire à la sécrétion d'un peptide par un cancer mimant l'activité de la PTH, le PTHrp, peut provoquer une hypophosphatémie.

Hypophosphatémie avec calcémie diminuée : déficit en vitamine D et hyperparathyroïdie

L'hypophosphorémie peut être importante au cours des déficits en vitamine D — qu'ils soient dus à un défaut d'apport ou de production de vitamine D ou à une malabsorption. La carence vitaminique entrave l'absorption calcique, d'où une hypocalcémie (avec hypocalciurie) qui stimule la sécrétion de PTH (laquelle provoque une augmentation de la résorption osseuse).

La diminution de l'absorption intestinale du calcium produit une hyperparathyroïdie réactionnelle qui augmente l'excrétion urinaire de phosphates. Une hypophosphatémie accompagne donc l'hypocalcémie. La vitamine D est < 10 ng/mL. La PTH peut être très élevée.

Hypophosphatémie avec calcémie normale et phosphaturie élevée : diabète, phosphate

Une hypophosphatémie à calcémie normale et phosphaturie élevée traduit un diabète phosphoré.

Diabète phosphaté :

- hypophosphatémie à calcémie normale ;
- clairance du phosphore > 15 mL/min (normale 5 à 12 mL/min) ;
- index de réabsorption tubulaire des phosphates (TRP) < 85 % (prend en compte la clairance de la créatinine, normale > 85 %) ;
- $TmPO_4/DFG$ (seuil d'excrétion des phosphates) $< 0,8$ (prend en compte la phosphorémie et le TRP, normale de 0,8 à 1,45 mmol/L).

Plusieurs syndromes rares sont caractérisés par un diabète phosphaté aboutissant à une hypophosphatémie et responsables de rachitisme chez l'enfant, d'ostéomalacie chez l'adulte sans hypocalcémie (à la différence du déficit en vitamine D).

L'un des plus connus est le rachitisme vitamino-résistant hypophosphatémique familial (RVHF) à transmission autosomique dominante liée à l'X. Dans sa forme complète, chez le garçon, il se traduit par un défaut de croissance, des anomalies des membres inférieurs. Biologiquement, l'hypophosphatémie est marquée, sans anomalie du 25(OH)-D3 ou du 1,25(OH)₂-D3.

Le syndrome de Fanconi, familial (lié à une cystinose) chez l'enfant ou secondaire à un myélome multiple à chaînes légères chez l'adulte, associe à des troubles de réabsorption des acides aminés et du glucose, un diabète phosphaté avec hypophosphatémie et calcémie normale.

À retenir

- Hyperphosphatémie chronique :
 - calcémie basse : insuffisance rénale chronique, hyperparathyroïdie ;
 - calcémie élevée : hypercalcémie maligne.
- Hypophosphatémie chronique :
 - calcémie basse : déficit en vitamine D ;
 - calcémie élevée : hyperparathyroïdie.
- Calcémie normale et phosphaturie élevée : diabète phosphoré.

Plaquettes (diagnostic d'une thrombopénie)

La numération des plaquettes à l'automate permet de reconnaître les thrombopénies, qui regroupent des affections très diverses, parfois graves.

Précautions de prélèvement

Prélèvement sur EDTA.

À l'automate, l'EDTA est parfois responsable de pseudo-thrombopénies dues à l'agrégation des plaquettes. Dans ce cas, l'examen de la lame de sang (systématique en cas de thrombopénie) montre des amas plaquettaires. Il convient alors de recompter les plaquettes sur un prélèvement avec un autre anticoagulant ou sur sang capillaire.

Valeurs usuelles

► 150 000 à 400 000 plaquettes/ μL , soit 150 à 400 $\times 10^9/\text{L}$ ou 150 à 400 G/L.

Les thrombopénies sont définies par un nombre de plaquettes inférieur à 150 000/ μL (< 150 G/L). Toute thrombopénie implique de rechercher des éléments de gravité : thrombopénie < 20 000/ μL , bulles hémorragiques buccales, hémorragies au fond d'œil, association à des anomalies de la coagulation.

Clinique

Thrombopénies dans un contexte d'urgence

La thrombopénie fait partie intégrante de deux syndromes hémorragiques graves : la coagulation intravasculaire disséminée et la microangiopathie thrombotique (MAT) par agrégation plaquettaire disséminée.

Coagulation intravasculaire disséminée (CIVD)

La coagulation intravasculaire disséminée est due à une activation subite de l'hémostase provoquant un envahissement massif de la microcirculation par des microthromboses. En obstétrique, elle est fréquente après hématome rétroplacentaire, embolie amniotique, mort fœtale *in utero*. Les septicémies à bacilles à Gram⁻, les méningococcies, les leucémies aiguës promyélocyaires (LAM3), les cancers de la prostate et du pancréas sont également des causes fréquentes de CIVD ainsi que les interventions chirurgicales importantes, les brûlures étendues, les crushs.

L'envahissement massif de la microcirculation par des microthromboses entraîne la consommation des facteurs de la coagulation, tandis que se produit une fibrinolyse réactionnelle destinée à contrôler l'hypercoagulation.

Au cours des CIVD, le nombre des plaquettes tombe au-dessous de 100 000/ μ L.

La consommation des facteurs de coagulation se traduit par un abaissement très marqué du fibrinogène inférieur à 1 g/L (indosable parfois), du facteur V toujours très marqué et une diminution plus modérée du facteur II, un allongement du TCA et du temps de Quick.

La fibrinolyse secondaire se traduit par la formation de complexes solubles, une élévation des D-dimères au-delà de 500 μ g/L (voir Fiche « D-dimères »). Le temps de lyse des euglobulines est raccourci (voir Fiche « Temps de lyse des euglobulines »).

Microangiopathies thrombotiques par agrégations plaquettaires disséminées : purpura thrombotique thrombocytopénique (syndrome de Moskowitz) (PTT) et syndrome hémolytique et urémique (SHU)

La microangiopathie thrombotique (MAT) est due à la formation dans les artérioles et les capillaires d'agrégats plaquettaires ayant pour conséquences une thrombopénie de consommation, la formation de microthromboses disséminées et une fragmentation des hématies.

Elle associe en climat fébrile une thrombopénie < 60 G/L, une anémie hémolytique Coombs-négative, mécanique avec présence de schizocytes sur lame, une insuffisance rénale.

Chez l'adulte, elle prend la forme d'un purpura thrombocytique thrombocytopénique (PTT), chez l'enfant d'un syndrome hémolytique et urémique (SHU).

PTT

Le PTT est dû à un déficit en ADAMTS-13, une protéase (la treizième de sa famille) nécessaire au clivage du facteur Willebrand. En son absence sont libérés dans le plasma des multimères du facteur Willebrand de très haut poids moléculaire qui provoquent l'hyperagrégabilité plaquettaire.

Le PTT s'observe au cours de maladies auto-immunes (Sjögren, syndrome des anticorps anti-phospholipides, lupus), d'infections (à VIH notamment), de traitements par le cisplatine, la bléomycine, l'interféron.

Il se traduit par un purpura fébrile et des signes neurologiques (confusion, convulsions) dans deux tiers des cas.

L'ADAMTS-13 est très basse (> 10 %), la présence d'un autoanticorps IgG anti-protéase habituelle.

SHU

Le SHU est dans 90 % des cas une complication d'une gastro-entérite à colibacille STEC (*Escherichia coli* produisant des shigotoxines). Voir fiche Coproculture.

Il se traduit par une diarrhée sérosanglante, suivie quelques jours plus tard par un purpura fébrile, une anémie et une insuffisance rénale anurique (sans signe neurologique habituellement).

L'ADAMTS est normale ou peu abaissée (30-40 %). La PCR « verotoxines » (ou « shigatoxines ») identifie le colibacille responsable dans les selles et précise ses gènes de virulence.

Certains SHU ne succèdent pas à une diarrhée infectieuse (formes sporadiques) et sont secondaires à une anomalie génétique ou acquise de la voie alterne du complément.

Thrombopénies transitoires et modérées

Chez l'enfant, les infections virales sont responsables de la majorité des thrombopénies. Elles apparaissent 1 ou 2 semaines après l'infection (rougeole, rubéole, oreillons, varicelle) et régressent spontanément.

Chez l'adulte, des thrombopénies accompagnent parfois la primo-infection à EBV, les infections à CMV ou à VIH (cause fréquente chez l'adulte jeune). Elle est l'un des stigmates de l'alcoolisme, souvent à cause d'un hypersplénisme ou liée à la toxicité directe de l'alcool. La thrombopénie alcoolique est sans doute la thrombopénie la plus fréquente pour les urgentistes. Son diagnostic est facile.

Thrombopénies induites par l'héparine (TIH)

Lorsqu'une thrombopénie est isolée, toujours penser à une thrombopénie due à l'héparine. Observée avec toutes les héparines, elle est plus fréquente avec l'héparine non fractionnée. Elle est liée à la production d'autoanticorps dirigés contre le facteur 4 plaquettaire (PF4) complexé à l'héparine et exprimé à la surface des plaquettes.

Elle peut être précoce, avant le 5^e jour, modérée (entre 100 000 et 150 000/ μ L), transitoire, bénigne, dues à une agrégation plaquettaire non immune (type 1).

Elle peut être retardée, entre le 5^e et le 21^e jour, durable, due à une immunisation contre le complexe héparine-facteur 4 plaquettaire, grave car se compliquant de thromboses artérielles et veineuses par activation plaquettaire, pouvant être mortelles (type 2). Diagnostic sur :

- la chute de plus de 40 % des plaquettes ou des plaquettes entre 20 et 100 G/L ;
- divers tests :
 - test d'agrégation plaquettaire : agrégation par le plasma du malade de plaquettes témoins en présence d'IgG anti-facteur 4 plaquettaire (PF4) et d'héparine ;
 - test de libération de la sérotonine marquée (très spécifique) qui mesure la libération de sérotonine à partir de plaquettes témoins en présence d'un mélange héparine-plasma du patient ;
 - titrage des anticorps anti-PF4 en ELISA.

Toute thrombopénie à l'héparine implique l'arrêt immédiat de l'héparine et si besoin un relais par le danaparoiide (Orgaran®).

Thrombopénies de la grossesse

Des thrombopénies modérées (supérieures à 100 G/L) surviennent au cours de la grossesse et récidivent souvent lors des grossesses ultérieures. Elles sont bénignes et n'entraînent pas d'hémorragies.

En dehors de ces cas (thrombopénie dans un contexte d'urgence, thrombopénie transitoire et modeste, virale ou alcoolique, thrombopénie à l'héparine, thrombopénie de la grossesse), le diagnostic des thrombopénies distingue les thrombopénies par insuffisance de production ou centrales et les thrombopénies par excès de destruction ou périphériques. Ce diagnostic implique la réalisation d'un myélogramme — une ponction sternale peut être pratiquée même en cas de thrombopénie profonde. Toutefois, il est possible de s'en dispenser chez l'enfant et l'adulte jeune si la thrombopénie est rigoureusement isolée.

Thrombopénies centrales

Une thrombopénie centrale est soupçonnée lorsqu'elle coexiste avec des anomalies des autres lignées et/ou un syndrome tumoral. Lorsque la thrombopénie est centrale, le myélogramme montre une diminution ou une disparition des mégacaryocytes, éventuellement des anomalies de formes traduisant un trouble de la maturation des mégacaryocytes.

Les principales causes sont les hémopathies malignes, les aplasies, les envahissements par des cellules métastatiques.

Thrombopénies périphériques

En cas de thrombopénie périphérique, la moelle est normale et riche en mégacaryocytes.

Les thrombopénies périphériques peuvent être dues à une anomalie de répartition (hypersplénisme) ou à une destruction périphérique (immunologique).

Hypersplénisme

Un hypersplénisme (séquestration plaquettaire dans une rate hypervasculaire palpable ou non) est évoqué lorsqu'une thrombopénie modérée (50 G/L) s'associe à une leucopénie et une anémie (Hb < 10 g/dL). La première cause d'hypersplénisme est l'hypertension portale.

Thrombopénies immunoallergiques médicamenteuses

Les thrombopénies périphériques sont souvent médicamenteuses dues à un conflit immunitaire dont la plaquette est le siège et qui la détruit. Ce

sont des thrombopénies brutales peu après le début du traitement ou lors d'une reprise de celui-ci. L'anticorps est présent dans le sérum, actif sur les plaquettes normales en présence du médicament. Elles guérissent avec l'arrêt du traitement. La persistance de la thrombopénie plus de 10 jours après l'arrêt du traitement doit faire reconsidérer le diagnostic.

Syndrome d'Evans

L'association d'une thrombopénie et d'une anémie régénérative et hémolytique évoque un syndrome d'Evans, c'est-à-dire une thrombopénie avec anémie hémolytique auto-immune, lupique dans la moitié des cas.

Purpura thrombopénique immunologique ou « idiopathique » (PTI)

Le PTI s'observe surtout chez l'enfant entre 2 et 8 ans et chez la femme entre 20 et 40 ans. C'est la plus fréquente des thrombopénies acquises. Il se traduit par un purpura cutané ou cutanéomuqueux, des arthralgies respectant la hanche, L'examen clinique est normal (réserve faite du purpura) : il ne montre pas de splénomégalie ni d'adénopathies.

La thrombopénie est variable, ordinairement profonde mais isolée sans aucune atteinte des autres lignées cellulaires. Le myélogramme montre une moelle normale et riche en mégacaryocytes. (Il peut être évité chez l'enfant).

Un PTI tantôt guérit en moins de 3 mois — surtout chez l'enfant —, tantôt évolue vers la chronicité, persistant au-delà de 1 an — surtout chez l'adulte. La plupart des PTI sont auto-immuns (équivalents pour les plaquettes des anémies hémolytiques auto-immunes) mais la recherche d'anticorps anti-plaquettes n'est pas nécessaire au diagnostic.

Thrombopénie et risque hémorragique :

- il n'y a pas de risque hémorragique spontané tant que les plaquettes sont > 50 G/L sauf en cas de thrombopathie associée (insuffisance rénale ou médicament) ;
- une thrombopénie < 50 G/L contre-indique en principe les actes chirurgicaux non vitaux, les gestes invasifs, les injections IM ;
- des hémorragies cutanéomuqueuses sont habituelles lorsque la thrombopénie est < 30 G/L ;
- l'hospitalisation s'impose pour toute thrombopénie < 20 G/L.

Distinguez les purpuras thrombopéniques des purpuras vasculaires :

- un purpura thrombopénique est maculeux, diffus, non nécrotique, et atteint les muqueuses ;
- un purpura vasculaire est infiltré, déclive, nécrotique, n'atteint pas les muqueuses.

Plaquettes (thrombocytoses et thrombopathies)

Thrombocytoses (hyperplaquettozes)

Les thrombocytoses sont définies par un chiffre de plaquettes $> 500\ 000/\mu\text{L}$ (500 G/L). Elles constituent un risque de thrombose.

Thrombocytoses secondaires

Les thrombocytoses secondaires sont les plus fréquentes. Elles reconnaissent trois causes : les asplénies, les inflammations, certaines anémies.

Toute splénectomie provoque dans les 15 jours une hyperplaquettoze de l'ordre de 600 à $800\ 000/\mu\text{L}$. D'ordinaire, elle régresse en 1 à 2 mois.

Toutes les inflammations bénignes ou malignes peuvent être la cause d'une hyperplaquettoze, dépassant rarement $8\ 000\ 000/\mu\text{L}$ ($1\ 000$ G/L), qui disparaît avec l'inflammation lorsqu'elle est curable. Les thrombocytoses seraient particulièrement fréquentes au cours des cancers bronchiques.

Les carences martiales, les hémolyses chroniques s'accompagnent dans la moitié des cas d'une hyperplaquettoze modeste.

Thrombocytoses primitives

Si aucune de ces trois causes n'est retrouvée, il s'agit d'un syndrome myéloprolifératif : thrombocytémie essentielle (TE), maladie de Vaquez, leucémie myéloïde chronique.

Thrombocytémie essentielle

La thrombocytémie essentielle s'observe à tout âge, plutôt chez la femme. Elle est découverte soit par un hémogramme systématique soit à l'occasion de thromboses artérielles, cérébrales coronaires ou des membres. Elle s'accompagne inconstamment d'une splénomégalie.

Le nombre des plaquettes dépasse $1\ 000\ 000/\mu\text{L}$. Dans un tiers des cas, une hyperleucocytose s'y associe, qui reste inférieure à 30 G/L. Il n'y a pas de chromosome Philadelphie ni de réarrangement BCR-ABL.

Une mutation V617F sur *JAK2* (caractéristique d'un syndrome myéloprolifératif) est présente dans 60 % des cas.

La biopsie médullaire objective une hyperplasie mégacaryocytaire faite de mégacaryocytes de grande taille au noyau polylobé sans fibrose importante (à la différence de la splénomégalie myéloïde).

Maladie de Vaquez

La polyglobulie de Vaquez peut s'accompagner d'hyperplaquettose (y penser si l'hématocrite est supérieur à 45 % chez la femme à 48 % chez l'homme) (voir Fiche « Hématocrite »).

Il en est de même de la leucémie myéloïde chronique.

Thrombopathies

Devant un syndrome hémorragique, une thrombopathie est évoquée lorsque le nombre des plaquettes est normal, le TCA et le TP sont normaux, le TS (ou le temps d'occlusion plaquettaire) allongé.

Thrombopathies constitutionnelles

Les thrombopathies constitutionnelles sont exceptionnelles. Elles sont dues à des anomalies structurelles des mégacaryocytes ou des plaquettes, généralement transmises de façon récessive. Elles sont reconnues en cytométrie de flux et sur des tests d'agrégation plaquettaire dans des laboratoires spécialisés.

Parmi elles :

- les thrombopénies congénitales avec amégacaryocytose avec ou sans aplasie du radius ;
- le syndrome de Wiscott-Aldrich, de transmission récessive liée à l'X, marqué par un eczéma, une susceptibilité aux infections, une thrombopénie microcytaire ;
- la dystrophie thrombocytaire hémorragipare de Bernard-Soulier, transmise de façon autosomique récessive, avec des plaquettes géantes sur les frottis et un déficit d'agrégation à la ristocétine ;
- la maladie de May-Hegglin, caractérisée par des plaquettes géantes et des anomalies des polynucléaires qui présentent des inclusions basophiles ou corps de Döhle ;
- le syndrome des plaquettes grises associant une thrombopénie modérée et des plaquettes de grande taille sans granulations alpha azurophiles ;
- la thrombasthénie de Glanzman, autosomale et récessive, se traduisant par des hémorragies dès les premières années, due à un déficit en intégrine $\alpha\beta_3$.

Thrombopathies fonctionnelles

Des anomalies fonctionnelles acquises sont beaucoup plus fréquentes. Elles se voient dans les cirrhoses, l'insuffisance rénale chronique, les syndromes myéloprolifératifs, les dysglobulinémies.

Elles sont surtout médicamenteuses : prise d'aspirine ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, de β -lactamines, de clopidogrel, etc.

Plomb

Le plomb est encore employé dans l'industrie, soit pur soit sous forme d'alliages (carburants, accumulateurs, verres au plomb, soudages, etc.).

Le plomb absorbé par voie digestive (mains sales) ou respiratoire passe dans le sang, fixé dans les hématies, puis se distribue dans les reins, le système nerveux et surtout dans le squelette, qui concentre 90 % du plomb de l'organisme, où il reste stocké très longtemps (demi-vie d'une vingtaine d'années). Il est principalement éliminé par les urines.

La plombémie est un bon marqueur de d'exposition au plomb les semaines précédentes (la demi-vie du plomb dans le sang est d'environ 1 mois), mais elle mesure mal la quantité totale de plomb présent dans l'organisme.

Précautions de prélèvement

Le prélèvement doit être fait dans des tubes spéciaux fournis par le laboratoire et faire l'objet de précautions particulières pour éviter toute contamination de l'échantillon (demander au sujet de prendre contact avec le laboratoire). Prélèvement sur héparine ou EDTA pour dosage sur le sang total, le plomb étant transporté à 90 % par les hématies.

Les prélèvements effectués dans le cadre d'une surveillance de travailleurs exposés doivent être adressés à un laboratoire agréé par le ministère du Travail. Les prélèvements destinés au dépistage du saturnisme infantile sont accompagnés d'une fiche spéciale, remplie par le prescripteur, qui sera adressée, par le laboratoire, au centre antipoison régional avec le résultat du dosage.

Valeurs usuelles

Dans la population générale, la plombémie n'est pas nulle car le plomb est très répandu dans la nature depuis la révolution industrielle. En France, les valeurs suivantes peuvent être considérées comme usuelles.

- ▶ Chez l'homme : < 90 $\mu\text{g/L}$.
- ▶ Chez la femme : < 70 $\mu\text{g/L}$.
- ▶ Chez l'enfant : < 100 $\mu\text{g/L}$.
- ▶ Dans les urines : < 25 $\mu\text{g/g}$ créatinine.

La consommation excessive de vin ou de bière, le tabagisme, certains loisirs comme le tir augmentent les concentrations en plomb.

Dans les industries exposant au plomb, la réglementation impose une surveillance médicale renforcée en cas de plombémie > 200 $\mu\text{g/L}$ pour les hommes ou 100 $\mu\text{g/L}$ pour les femmes (décret du 23 décembre 2003).

Il est interdit d'affecter une femme enceinte ou allaitante à des travaux exposant au plomb.

La valeur limite biologique (VLB) ou seuil à ne pas dépasser de la plombémie est de 400 $\mu\text{g/L}$ chez l'homme, de 300 $\mu\text{g/L}$ chez la femme.

D'après la conférence de consensus de 2003, une femme peut être autorisée à allaiter si sa plombémie est < 100 $\mu\text{g/L}$.

Facteur de conversion :

- $\mu\text{g} \times 0,0048 = \mu\text{mol}$.
- $\mu\text{mol} \times 207 = \mu\text{g}$ (1 $\mu\text{mol/L} \approx 200 \mu\text{g/L}$).

Clinique

Saturnisme professionnel

Clinique

L'intoxication au plomb, ou saturnisme, se traduit par des douleurs abdominales (coliques de plomb), une hypertension, une néphropathie interstitielle, des paralysies périphériques, une anémie.

Le diagnostic de saturnisme est porté sur :

- l'élévation de la plombémie qui témoigne d'une exposition au plomb ;
- l'augmentation de la plomburie provoquée par EDTA qui mesure l'imprégnation de l'organisme (*voir* Fiche « Plomburie provoquée ») ;
- l'élévation des protoporphyrines érythrocytaires (PPE) et de l'acide Δ -aminolévulinique (ALA) qui témoignent de l'inhibition par le plomb de la synthèse de l'hème.

Dispositions réglementaires

Le tableau n° 1 des maladies professionnelles (« Affections dues au plomb et ses composés ») exige :

- pour retenir comme maladie professionnelle les manifestations aiguës de saturnisme (anémie, coliques de plomb, encéphalopathie) :
 - une plombémie > 400 $\mu\text{g/L}$;
 - et une concentration ALA > 15 mg/g de créatinine ou une concentration de protoporphyrine érythrocytaire > 20 $\mu\text{g/g}$ d'hémoglobine ;
- pour retenir comme maladie professionnelle un syndrome biologique :
 - une plombémie > 800 $\mu\text{g/L}$;
 - et une concentration d'ALA urinaire > 15 mg/g de créatinine ou une concentration de protoporphyrines érythrocytaires > 20 $\mu\text{g/g}$ d'hémoglobine.

Saturnisme infantile

L'enfant jeune, de 6 mois à 6 ans, est particulièrement sensible à l'intoxication saturnine. Chaque année sont dépistés en France environ 500 cas de saturnisme infantile chez des enfants de milieux défavorisés vivant dans

des habitats délabrés où s'écaillent les peintures au plomb. La plombémie est l'indice choisi pour le dépistage du saturnisme infantile.

Recommandations en matière de surveillance de l'enfant d'après la conférence de consensus de novembre 2003.

Plombémie ($\mu\text{g/L}$)	Recommandations
< 100	Absence d'intoxication Plombémie tous les 6 mois à 1 an si l'enfant appartient à un groupe à risque
100 à 249	Contrôle de la plombémie tous les 6 mois Déclaration obligatoire
250 à 449	Contrôle de la plombémie tous les 3 mois Envoi de l'enfant vers une structure capable d'évaluer l'intoxication et de discuter un traitement chélateur
> 450	Envoi d'urgence de l'enfant vers une structure capable d'évaluer l'intoxication et de la traiter immédiatement

Le Haut Conseil de la Santé publique (HCSP) a préconisé d'abaisser le seuil d'exposition au plomb retenu dans ces recommandations à 50 $\mu\text{g/L}$. Il suggère d'instaurer un « niveau de vigilance » pour les plombémies inférieures ou égales à 25 $\mu\text{g/L}$ (juillet 2014).

Plomburie provoquée

La plombémie reflète mal la quantité totale de plomb contenue dans un organisme. La plomburie provoquée reflète mieux l'imprégnation de l'organisme. L'injection d'un chélateur, l'EDTA (acide éthylène diamine tétra-acétique, sous forme calcique), provoque une mobilisation du plomb stocké dans l'organisme et l'augmentation de son élimination urinaire, permet d'apprécier la quantité de plomb fixée sur les tissus.

Protocole

Recueil et conservation des urines à + 4 °C pendant les 24 heures précédant l'épreuve pour mesurer la plomburie de base et doser la créatinine urinaire.

Le matin, faire vider la vessie et injecter 500 mg/m² d'EDTA disodique (maximum 2 g), dilué dans 250 mL de sérum glucosé par voie veineuse en une heure (l'injection IM est possible mais douloureuse). Recueillir les urines pendant 5 heures à partir du début de la perfusion dans un flacon préalablement rincé avec de l'acide nitrique à 10 %. Ne pas employer le Merseptyl® comme conservateur. Le matériel d'injection et de recueil des urines doit être fourni par le laboratoire.

Un saturnisme est affirmé si la plomburie est :

- > 600 µg/5 h (3 µmol/5 h) ou rapport plomburie des 5 heures en µg/EDTA administré en mg > 0,6 ;
- > 170 µg/5 h (0,8 µmol/5 h).

Clinique

Le test de plomburie provoquée par EDTA permet d'affirmer le diagnostic de saturnisme : c'est le meilleur indicateur de la quantité de plomb mobilisable stocké dans l'organisme.

Chez les enfants atteints de saturnisme et dont la plombémie est comprise entre 250 et 500 µg/L, l'épreuve aide à prendre la décision d'un traitement chélateur.

À retenir

- Recherche d'une exposition :
 - plombémie ;
 - PPZ (protoporphyrines érythrocytaires liées au zinc) (en milieu professionnel).
- Évaluation du stock de plomb, décision thérapeutique : plomburie provoquée.

Polynucléaires (granulocytes) neutrophiles (interprétation de la NFS)

Constituant les deux tiers de la population leucocytaire, les polynucléaires (granulocytes) neutrophiles (PNN) contribuent puissamment à la défense contre les agents microbiens. Phagocytes et bactéricides, ils sont à l'origine du pus.

Valeurs usuelles

- ▶ Chez l'adulte : 1,5 à 7 G/L ou 1,5 à 7 × 10⁹/L ou 1 500 à 7 000/μL.
- ▶ Chez le nouveau-né : il existe une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles (6 à 25 G/L) qui disparaît en quelques semaines. Elle est suivie chez l'enfant d'une hyperlymphocytose physiologique pouvant aller jusqu'à 10 G/L. Le retour à la formule de l'adulte se fait entre 6 et 10 ans.

Clinique

Polynucléose (polynucléaires neutrophiles > 7,5 × 10⁹/L ou 7 500/μL)

Polynucléoses réactionnelles

L'augmentation des polynucléaires neutrophiles s'observe dans les infections (bactériennes surtout), dans les inflammations quelle qu'en soit la cause (rhumatismes inflammatoires, cancers, etc.) et les nécroses musculaires aiguës (infarctus du myocarde).

Elle est habituelle au cours des derniers mois de la grossesse et des traitements par les corticoïdes.

Devant une polynucléose isolée, asymptomatique, découverte à l'hémo-gramme systématique, sont recherchés :

- une infection méconnue (sinusienne, dentaire, urinaire, génitale) ;
- une maladie inflammatoire ou un cancer débutant, surtout si la VS est accélérée ;
- un tabagisme (> 15 cigarettes par jour), cause fréquente et souvent méconnue de polynucléose. La polynucléose est proportionnelle au nombre de cigarettes fumées. Elle régresse lentement (plusieurs semaines) après l'arrêt du tabac. Plusieurs études ont montré que la polynucléose tabagique était un facteur prédictif de complications cardiovasculaires chez les diabétiques.

Polynucléoses des syndromes myéloprolifératifs

Lorsqu'elle s'intègre dans le cadre d'un syndrome myéloprolifératif (leucémie myéloïde chronique, polyglobulie essentielle, splénomégalie myéloïde, thrombocytémie essentielle), la polynucléose n'est pas isolée mais s'accompagne d'une prolifération des autres lignées médullaires : élévation de l'hématocrite, du nombre des plaquettes, myélémie ou d'une mutation *JAK2*.

Une hyperleucocytose avec polynucléose et myélémie massive (au moins 20 %) pure et équilibrée (dans les mêmes proportions que la moelle) est très évocatrice de leucémie myéloïde chronique (LMC). Le diagnostic est confirmé par la présence du transcrite BCR-ABL (*voir* Fiche « Chromosome Philadelphie »).

Dans la splénomégalie myéloïde, la formule sanguine est proche de celle de la LMC, des hématies « en larme » sont visibles sur le frottis, il n'y a pas de remaniement BCR-ABL.

La maladie de Vaquez se traduit par une polyglobulie vraie avec hyperleucocytose (20 à 30 G/L) et une importante thrombocytose. Voir fiche « Hématocrite »

Neutropénie (polynucléaires neutrophiles < $1,5 \times 10^9/L$ ou 1,5 G/L chez l'adulte, 1,3 G/L chez l'enfant)

En matière de neutropénie, il est habituel de distinguer neutropénie modérée et neutropénie profonde, neutropénie isolée et pancytopenie.

Une neutropénie isolée est rarement d'origine centrale.
 Une pancytopenie est rarement d'origine périphérique.
 Une neutropénie est toujours un risque infectieux.

Neutropénie modérée

Neutropénie isolée

Une neutropénie modérée ($> 0,8 \times 10^9/L$ ou $800/\mu L$) isolée, peut être d'origine médicamenteuse, par un mécanisme immunoallergique (fixation sur les polynucléaires du couple anticorps-médicaments) ou toxique (toxicité directe sur la lignée granuleuse). Si ces hypothèses sont retenues, s'assurer que la neutropénie régresse en quelques semaines. Si la neutropénie persiste ou s'aggrave, contrôler le myélogramme.

Chez les peuples noirs, il n'est pas rare d'observer des neutropénies asymptomatiques, comprises entre 1 000 et 1500 neutrophiles/ μL (1 à $1,5 \times 10^9/L$), tout à fait bénignes, dues à une augmentation du pool des polynucléaires marginés sur les parois vasculaires. Le diagnostic de cette

neutropénie de margination se fonde sur son caractère isolé, chronique, éventuellement sur un test de démargination à l'adrénaline. On peut en rapprocher la constatation assez banale d'une neutropénie modérée ($1\ 500/\mu\text{L}$) chez les patients dépressifs.

Certaines neutropénies sont d'origine infectieuse. Ce sont surtout les infections virales qui sont neutropéniantes : rougeole, rubéole, grippe, hépatites, infections à CMV, etc. La neutropénie s'accompagne parfois d'une hyperlymphocytose hyperbasophile, comme dans la mononucléose infectieuse. Parmi les infections bactériennes, la listériose, la tuberculose, les brucelloses sont leucopéniantes.

Une neutropénie modérée chronique est également observée dans certaines maladies endocriniennes (insuffisance hypophysaire, maladie de Basedow) et au cours de maladies auto-immunes comme la maladie de Gougerot-Sjögren, le lupus, la polyarthrite rhumatoïde, où elle peut être associée à une splénomégalie (syndrome de Felty).

Bi- et tricytopenies

Associée à une thrombopénie, une neutropénie modérée, de l'ordre de $1 \times 10^9/\text{L}$ ($1\ \text{G/L}$), fait rechercher une grosse rate au besoin par échographie, car elle est généralement due à un hypersplénisme qui séquestre les polynucléaires dans le compartiment splénique et les plaquettes dans la pulpe rouge.

Associée à une lymphopénie, elle évoque en premier lieu une infection à VIH.

Neutropénie profonde ($< 0,5 \times 10^9/\text{L}$ ou $500/\mu\text{L}$)

Aplasia médullaire

Une neutropénie profonde associée à une atteinte des deux autres lignées évoque une aplasia médullaire. Cette insuffisance médullaire, secondaire à la disparition plus ou moins complète du tissu hématopoïétique, se révèle par des signes d'anémie, de la fièvre, un purpura.

L'hémogramme met en évidence une pancytopenie faite d'une hémoglobine $< 10\ \text{g/dL}$, d'une neutropénie $< 1\ \text{G/L}$, une thrombopénie $< 100\ \text{G/L}$. Une biopsie de moelle montre que la moelle est hypoplasique, sans infiltration ni fibrose. L'aplasie médullaire est une maladie rare, majoritairement idiopathique, parfois familiale (maladie de Fanconi : petite taille, dysmorphies faciales, taches café au lait).

Myélodysplasies

Proches de l'aplasie sont les myélodysplasies où la moelle est inefficace mais dont la cellularité est conservée (à l'inverse des aplasies). Le myélogramme montre que la moelle est riche avec une lignée granuleuse dont les cellules jeunes (blastés) sont comprises entre 5 et 20 %, et que les trois lignées sont dysmorphiques (voir Fiche « Hémoglobine (diagnostic des anémies) »).

Agranulocytoses

Une agranulocytose se révèle habituellement par un syndrome infectieux brutal et sévère. La leucopénie est importante (< 2 G/L), la neutropénie profonde ($< 0,2$ G/L), les granulocytes sont absents du frottis, sans blastose. Le myélogramme montre une cellularité normale, l'absence de blastes et de corps d'Auer (élimine une leucémie à promyélocyte) et l'atteinte élective de la lignée granuleuse, qui peut être totalement absente ou « bloquée » au stade promyélocytaire.

Une agranulocytose peut être induite par certaines chimiothérapies anti-mitotiques ; les autres agranulocytoses médicamenteuses ont pratiquement disparu. Une agranulocytose impose une hospitalisation d'urgence en raison de la gravité du risque infectieux qu'elle comporte.

Neutropénie familiale

La *maladie de Kostmann* (rarissime) est une neutropénie chronique profonde ($> 0,5$ G/L) détectable dès la naissance. La neutropénie qui s'accompagne d'une éosinophilie, d'une monocytose et d'une hypergammaglobulinémie expose aux infections à répétition. L'usage de facteurs de croissance des polynucléaires a transformé le pronostic de la maladie.

La *neutropénie cyclique* est une maladie à transmission autosomique dominante caractérisée par des neutropénies régulières (toutes les 3 ou 4 semaines) avec à chaque fois des douleurs abdominales, des aphtes, une susceptibilité accrue aux infections. Elle est due à une mutation du gène de l'élastase.

Porphobilinogène urinaire (PBG), porphyrines

Les porphyrines sont des intermédiaires dans la synthèse de l'hème de l'hémoglobine (porphyrine finale). Elles ont pour précurseurs l'acide Δ -aminolévulinique (ALA) et le porphobilinogène (PBG).

Objectifs du dosage

- Reconnaître une porphyrie acquise (saturnisme) ou familiales.
- Les porphyries héréditaires sont des maladies rares dues au déficit en l'une des enzymes de la synthèse de l'hème. Ce déficit entraîne l'accumulation et l'excrétion accrue des porphyrines et de leurs précurseurs. On distingue selon que les porphyrines et/ou leurs précurseurs s'accumulent dans le foie ou la moelle osseuse des porphyries hépatiques (porphyrie cutanée tardive et trois porphyries aiguës) et des porphyries érythropoïétiques qui sont des maladies cutanées de l'enfant. Elles sont pour la plupart liées à un déficit monogénique de transmission autosomique dominante à pénétrance faible.

Précautions de prélèvement

Urines de 24 heures recueillies sur un cristal de thymol, conservées à l'abri de la lumière, mises au réfrigérateur dans l'intervalle des mictions, confiées à un laboratoire spécialisé.

Valeurs usuelles

Par mmol de créatinine urinaire.

- ▶ ALA : < 3,5 μmol (4 mg/g de créatinine) ou < 75 $\mu\text{mol}/24\text{ h}$.
- ▶ Porphobilinogène : < 1,5 μmol .
- ▶ Uroporphyrines : traces.
- ▶ Coproporphyrines : < 20 nmol.
- ▶ Porphyrines totales : < 30 nmol.

Clinique

Porphyrie cutanée tardive (PCT)

Elle comporte une forme familiale et une forme sporadique plus fréquente (80 % des cas).

Elle se manifeste entre 30 et 50 ans par des éruptions bulleuses du dos des mains et du visage, lentes à régresser, laissant des cicatrices colorées,

une fragilité cutanée. Les troubles sont déclenchés par l'alcool, les hépatites virales, les surcharges en fer.

Dans les urines, ALA et PBG sont normaux, les porphyrines sont très augmentées, surtout les uroporphyrines (rapport uroporphyrine/coproporphyrine > 3).

Porphyries aiguës

Le porphobilinogène urinaire est très augmenté dans les porphyries hépatiques aiguës.

Ces maladies familiales (porphyrie aiguë intermittente, coproporphyrurie et porphyrie variegata) se révèlent chez les femmes (80 % des cas) après la puberté. Elles se traduisent par de violentes douleurs abdominales, des nausées, une distension abdominale, associées à de l'anxiété, de l'irritabilité, parfois des hallucinations, un état confusionnel. Les urines de couleur rouge porto à l'émission virent au noir lorsqu'elles sont exposées à la lumière — malheureusement, ce signe important est rarement noté.

Les crises sont déclenchées par certains médicaments (voir liste sur www.porphyrurie.net ou drugs-porphyruria.org), une infection, un choc affectif. Les urines contiennent de grandes quantités de précurseurs des porphyrines, ALA ($10 \times N$) et surtout PBG ($20 \times N$ à $100 \times N$).

En présence d'une crise douloureuse abdominale dont la cause n'est pas évidente, le dosage du PBG (et de l'ALA) permet ainsi de porter le diagnostic de porphyrie (ou de l'éliminer si le PBG et l'ALA sont normaux).

C'est une urgence car si la crise se prolonge faute de diagnostic ou si sont prescrits des médicaments contre-indiqués (antalgiques par exemple), *a fortiori* en cas d'intervention chirurgicale exploratrice, peuvent apparaître des paralysies flasques des membres (supérieurs surtout) s'étendant de façon désordonnée, atteignant parfois les nerfs crâniens ou les muscles respiratoires ou des crises comitiales.

Les crises régressent en quelques heures après injections IV massives de glucose et d'hématine humaine (hème arginate). Secondairement, une fois la crise passée, un laboratoire spécialisé (Centre français des porphyrines) fera le diagnostic de variété en dosant les porphyrines urinaires et fécales.

Porphyrie érythropoïétique congénitale (PEC)

La PEC, ou maladie de Gunther, de transmission autosomique récessive, est une photodermatose de l'enfant, sévère, donnant dès les premiers mois de la vie, des bulles sur les parties exposées à la lumière et des urines couleur porto. Une anémie hémolytique intermittente et une splénomégalie sont habituelles.

Dans les urines se retrouvent d'importantes quantités d'uroporphyrine I et de coproporphyrine I. Le diagnostic est confirmé par la mise en évidence du déficit enzymatique dans les globules rouges.

Protoporphyrine érythroïdique

Due à un déficit en ferochélatase, cette maladie se révèle dans l'enfance par une importante photosensibilité cutanée. Elle peut se compliquer à l'âge adulte d'une lithiase biliaire et (rarement) d'une insuffisance hépatique évoluant vers la cirrhose. D'où la nécessité d'un suivi hépatologique.

Les porphyrines urinaires sont normales, la protoporphyrine érythrocytaire et fécale très augmentée. Le diagnostic est fondé sur la recherche du déficit enzymatique dans les leucocytes et celle de la mutation génétique.

Saturnisme

Le dosage des protoporphyrines érythrocytaires ou de leur fraction liée au zinc ou PPZ (95 % des protoporphyrines sont liées au zinc) est utile pour juger d'une exposition au plomb car les PPZ sont d'assez bons indicateurs du pool de plomb biologiquement actif. Cet examen est simple, plus sensible que le dosage de l'ALA urinaire.

Les valeurs de PPZ habituellement retenues pour sujets non exposés sont les suivantes : $< 715 \text{ nmol/L}$ ou $< 2,5 \text{ } \mu\text{g/g}$ d'hémoglobine.

Pour retenir le diagnostic de saturnisme professionnel, une concentration de protoporphyrines érythrocytaires $> 20 \text{ } \mu\text{g/g}$ d'hémoglobine est nécessaire. Les PPZ s'élèvent plus tardivement que l'ALA urinaire. Voir fiche « Plomb ».

Potassium sanguin (kaliémie)

Le potassium (K) dosé par les automates dans le cadre d'un ionogramme sanguin est un cation intracellulaire à 98 %, contenu essentiellement dans les muscles, accessoirement le foie et les hématies. Le liquide extracellulaire ne contient que 2 % du potassium. Le rapport K cellulaire/K extracellulaire détermine le potentiel de repos de la membrane cellulaire. Les mouvements entre les deux secteurs sont régulés par l'insuline et les catécholamines. Le potassium est éliminé par le rein, dans le tube distal, sous l'influence de l'aldostérone qui en favorise l'excrétion.

Précautions de prélèvement

Prélèvement sur tube sec ou de préférence hépariné (pas d'EDTA) de sang veineux ou de sang artériel utilisé pour la mesure des gaz du sang. Éviter l'hémolyse qui fausse le dosage ; si le prélèvement est difficile, éviter de laisser le garrot en place longtemps, de laisser le poing fermé.

Valeurs usuelles

▶ 3,5 à 4,5 mmol/L (ou mEq/L).

Hyperkaliémies ($K^+ > 5,3$ mmol/L)

Clinique

L'hyperkaliémie est habituellement asymptomatique. Elle entraîne parfois des nausées, des paresthésies des membres inférieurs, une faiblesse musculaire. Elle fait courir le risque de troubles du rythme et de la conduction. Toute hyperkaliémie impose donc de faire en urgence un électrocardiogramme d'autant qu'il n'y a pas de corrélation stricte entre le niveau de l'hyperkaliémie et les troubles du rythme cardiaque. Les anomalies sont diffuses, non systématisées, portant surtout sur la repolarisation.

Signes électrocardiographiques de l'hyperkaliémie :

- ondes T amples, pointues, symétriques, à base étroite ;
- allongement de PR et aplatissement des ondes P ;
- élargissement de qRs ;
- onde S large ;
- aspect de tachycardie ventriculaire ralentie (rythme idioventriculaire lent).

Une hyperkaliémie avec signes électrocardiographiques est une **urgence**.

Causes

L'hyperkaliémie est relativement rare car les mécanismes d'excrétion urinaire sont puissants. Elle résulte soit d'une diminution de l'excrétion urinaire de potassium par insuffisance rénale ou déficit en aldostérone, soit d'un transfert du potassium cellulaire vers le plasma.

Insuffisances rénales

La diminution de l'excrétion urinaire du potassium est surtout le fait des insuffisances rénales aiguës oligo-anuriques. La kaliémie doit être dosée rapidement car l'hyperkaliémie peut vite atteindre des valeurs dangereuses imposant une dialyse immédiate.

Dans l'insuffisance rénale chronique, l'hyperkaliémie est modérée et tardive, n'apparaissant que lorsque la clairance de la créatinine est inférieure à 5 mL/min. À ce stade, toute augmentation rapide de la concentration potassique fait suspecter la prescription d'un médicament dangereux chez l'insuffisant rénal (cf. *infra*). Chez les dialysés, la kaliémie doit remonter progressivement entre deux séances de dialyse sans atteindre des taux dangereux la veille de la séance suivante. Toute augmentation plus rapide fait suspecter là encore une prescription médicamenteuse erronée.

Déficits en aldostérone

La deuxième cause d'hyperkaliémie est représentée par les médicaments diminuant la sécrétion d'aldostérone, comme les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (sartans), les antagonistes de l'aldostérone comme la Spirolactone® et, à un moindre degré, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (qui diminuent la sécrétion de rénine). Tous ces médicaments imposent une surveillance de la kaliémie chez les sujets à risque.

Les déficits pathologiques en aldostérone (maladie d'Addison, déficits en 21-hydroxylase) peuvent également se compliquer d'hyperkaliémie.

Transferts (acidoses)

Toutes les acidoses qu'elles soient gazeuses ou surtout métaboliques peuvent entraîner une hyperkaliémie par *transfert*. L'hyperkaliémie de l'acidocétose diabétique est provoquée à la fois par l'acidose et l'insulinopénie. Elle est rapidement corrigée par le traitement (se méfier d'une hypokaliémie secondaire précoce).

Lyses cellulaires

Les destructions cellulaires massives : brûlures étendues, lyse de cellules néoplasiques au cours de chimiothérapies agressives (syndrome de lyse),

rhabdomyolyses élèvent la kaliémie. Au cours des rhabdomyolyses (des alcooliques qui compriment un membre pendant leur coma), une insuffisance rénale hyperkaliémiant due à la myoglobininurie s'ajoute à la libération brutale de potassium cellulaire.

Hypokaliémies ($K^+ < 3 \text{ mmol/L}$)

L'hypokaliémie résulte soit de pertes (digestives ou urinaires) soit, plus rarement, de carences d'apports. Elle est favorisée par l'alcalose.

Clinique

L'hypokaliémie peut se révéler par une fatigue musculaire, des myalgies, des paresthésies. Lorsqu'elle est profonde peuvent survenir des paralysies flasques des membres ou des muscles respiratoires, un iléus paralytique dû à la parésie de la musculature lisse.

L'hypokaliémie peut entraîner des troubles du rythme cardiaque, surtout lorsqu'elle est $< 2,5 \text{ mmol/L}$ et s'est installée rapidement.

Certains médicaments rendent l'hypokaliémie dangereuse (+++) : les digitales surtout, aussi l'insuline et les sels de calcium.

Signes électrocardiographiques de l'hypokaliémie :

- diminution de l'amplitude de l'onde T ;
- sous-décalage de ST ;
- apparition d'une onde U $> 1 \text{ mm}$;
- pseudo-allongement de QT ;
- extrasystoles auriculaires ou ventriculaires, torsades de pointes, tachycardie ventriculaire.

Causes

Les deux causes principales d'hypokaliémie sont les pertes de potassium intestinales et les pertes urinaires. Elles sont facilement reconnues à l'interrogatoire.

Hypokaliémies par pertes intestinales

Les pertes potassiques sont importantes en cas de pertes digestives basses : diarrhées abondantes ou prolongées quelle qu'en soit la cause, infectieuse, inflammatoire, tumorale (tumeur villositaire) ou médicamenteuse (maladie des laxatifs). Elles peuvent s'accompagner d'une acidose par perte fécale de bicarbonates.

Les vomissements provoquent également des hypokaliémies (avec une alcalose provoquée par la perte d'ion chlore). Elles ne sont pas dues à

des pertes de potassium (le liquide gastrique est pauvre en potassium) mais liées à un mécanisme rénal impliquant la régénération des bicarbonates. L'hypokaliémie s'accompagne d'une alcalose avec chlorurie basse.

En cas de pertes digestives, la kaliurèse est basse, $< 10 \text{ mmol}/24 \text{ h}$ (le rapport potassium urinaire/créatinine urinaire est plus aisé à mesurer : il est $< 15 \text{ mmol}$ de K par g de créatinine).

Hypokaliémies par pertes urinaires

Les pertes rénales sont dues, dans la majorité des cas, à des traitements par les diurétiques hypokaliémants (Esidrex®, Fludex®, Lasilix®), surtout lorsqu'ils sont prescrits à des patients en hyperaldostérisme secondaire. L'hypokaliémie s'accompagne d'une alcalose avec chlorurie élevée.

Les hyperminéralocorticismes secondaires (par hypovolémie ou réduction du volume sanguin efficace) sont la deuxième cause d'hypokaliémie par pertes urinaires : insuffisance cardiaque, syndrome néphrotique, ascite cirrhotique.

On observe enfin des hypokaliémies par hyperkaliurèse au cours des polyuries osmotiques, des reprises de diurèse lors des insuffisances rénales aiguës, des levées d'obstacle urinaire, dans les anastomoses urétéro-digestives (associées alors à une sévère acidose hyperchlorémique) et les néphrites interstitielles avec pertes de sel.

En cas de pertes urinaires, la kaliurèse est élevée, au-dessus de $20 \text{ mmol}/24 \text{ h}$ (le rapport potassium urinaire/créatinine urinaire est $> 15 \text{ mmol}$ de K par g de créatinine).

Hypokaliémies avec hypertension artérielle

Chaque fois qu'une hypokaliémie s'accompagne d'hypertension artérielle sont dosées l'aldostérone et la rénine (*voir* Fiches « Aldostérone » et « Rénine »). Ce double dosage permet de reconnaître :

- si rénine et aldostérone sont élevées un hyperaldostérisme secondaire ;
- si la rénine est basse et l'aldostérone élevée un syndrome de Conn ;
- si rénine et aldostérone sont basses un hypercortisolisme (Cushing, traitement corticoïde au long cours), une intoxication par la glycyrrhizine due à la prise régulière de réglisse ou de « pastis » sans alcool.

Hypokaliémies par transferts ou carences d'apport (alcaloses)

Toutes les alcaloses peuvent entraîner une hypokaliémie par transfert. Comme l'alcalose, l'insuline favorise l'entrée du potassium dans les cellules. Le risque d'hypokaliémie par transfert est donc important chez les diabétiques fortement hyperglycémiques traités par insuline.

Les autres hypokaliémies par transfert sont rares : paralysie périodique familiale de Westphall, paralysie périodique de l'hyperthyroïdie, intoxication par la chloroquine.

Les carences d'apports ne s'observent guère que chez les grands alcooliques et au cours de l'anorexie mentale (suspecter dans ce cas une prise clandestine de diurétiques ou de laxatifs).

Syndromes rares à l'origine d'hypokaliémies.

- La paralysie périodique familiale de Westphall, très rare est une maladie autosomique dominante caractérisée par des accès de paralysie pouvant durer plusieurs heures, frappant les membres (rarement les muscles respiratoires), parfois déclenchés par la prise de glucides, et une hypokaliémie < 3 mmol/L. Les accès sont espacés par la prise de potassium ou d'acétazolamide.
- Le syndrome de Bartter est une maladie de l'enfant, autosomique récessive, associant hypokaliémie, déshydratation avec perte de sel, alcalose métabolique, hypomagnésémie et hypercalciurie. Rénine et aldostérone sont élevées. L'anomalie porte sur l'anse de Henlé. (Le syndrome mime l'action du furosémide.)
- Le syndrome de Gitelman, chez l'adulte, associe une hypokaliémie, une alcalose, une hypomagnésémie, une hypocalcémie et une hypocalciurie. (Il mime l'action des thiazides.)
- Le syndrome de Liddle est une maladie autosomique dominante associant une hypertension précoce avec hypokaliémie et alcalose.

Pouvoir bactéricide du sérum (PBS)

Ce test a été mis au point afin de pallier les difficultés à transposer les résultats de la sensibilité d'un germe aux antibiotiques déterminée au laboratoire *in vitro* aux résultats attendus *in vivo* en clinique. Il offre l'avantage théorique de permettre de mesurer à la fois la sensibilité de la bactérie testée et les effets des interactions entre le sérum du patient et l'antibiotique utilisé (éventuellement les facultés bactéricides du sérum du malade).

Méthode

De multiples techniques ont été proposées.

Deux prélèvements sont habituellement effectués :

- l'un au pic sérique présumé de l'antibiotique, soit 30 minutes après la fin d'une perfusion IV, 1 heure après une injection IM, 1 heure 30 après une prise orale ;
- l'autre à la vallée, au moment de la concentration la plus basse, juste avant l'administration suivante.

Lorsque plusieurs antibiotiques sont utilisés, le test porte sur celui qui est considéré comme le plus actif.

Des dilutions successives du sérum de 2 en 2 sont effectuées, par exemple de 2 à 1 024.

Un inoculum précis (en général 10^5 CFU/mL) de la bactérie préalablement isolée (par hémoculture) est alors ajouté aux tubes à essais contenant le sérum du malade progressivement dilué.

Après incubation à 37 °C pendant 18 heures, on note le résultat pour chacun des deux prélèvements (pic et vallée). Le titre pour lequel il n'y a pas de croissance bactérienne est retenu.

Résultats

Le test a surtout été utilisé dans les endocardites.

Il est admis qu'un titre de 1/64 au pic et de 1/32 à la vallée permet d'espérer un succès thérapeutique.

Il n'est pas certain que le PBS soit plus utile que le dosage sérique de l'antibiotique.

Prégnanetriol (PGT) voir Progesterone (17-hydroxy-)

Prélèvement de gorge et test de diagnostic rapide (TDR)

Le prélèvement de gorge, peu pratiqué en France, mériterait de l'être plus souvent.

Technique du prélèvement de gorge

Deux écouvillons stériles sont appliqués sur la paroi postérieure du pharynx et les deux amygdales (sur les piliers en l'absence de ces dernières), éventuellement sur la langue et la face interne des joues (en cas de recherche de *Candida*).

L'un des écouvillons sert à faire un étalement sur lame, l'autre est réservé à la culture.

Tous deux sont envoyés au laboratoire dans un étui muni de préférence d'un milieu de transport (type Portagem® AMIES, etc.).

Clinique

Angines rouges

Les angines rouges peuvent être virales (rhinovirus, coronavirus, VRS, adénovirus, virus influenzae...) ou dues à un streptocoque A β -hémolytique (SGA) : *Streptococcus pyogenes*. Chez l'adulte, 20 % des angines sont streptococciques, 40 % chez l'enfant. Seules les angines streptococciques réclament un traitement antibiotique.

Une angine à streptocoque peut être identifiée par un prélèvement de gorge classique suivi d'une culture sur gélose au sang, sans inhibiteur, incubée 24 heures au moins.

Il est plus simple de recourir à un **test de diagnostic rapide** (TDR-SGA) mettant en évidence des antigènes polysaccharidiques de paroi de *Streptococcus pyogenes*. Les tests de diagnostic rapide (distribués sur demande par l'assurance maladie) comportent une bandelette et un réactif et sont lisibles en 5 minutes. En laboratoire, ils ont une spécificité voisine de 95 %, leur sensibilité varie de 80 à 98 % selon la technique de culture à laquelle ils sont confrontés.

La HAS recommande de ne pas traiter une angine par antibiothérapie avant d'avoir confirmé son origine streptococcique par un TDR-SGA chez

tous les enfants de plus de 3 ans et chez les adultes ayant un score de Mac Isaac > 2 (Afssaps, 2005).

Score de Mac Isaac (2000).

	Score
Température > 38°C	1
Absence de toux ou de rhinite	1
Ganglions cervicaux douloureux	1
Amygdalite ou exsudat amygdalien	1
Âge du patient de 3 à 14 ans	1
Âge du patient > 45 ans	-1

Seul un TDR positif confirme que l'angine est due à un streptocoque du groupe A et justifie la prescription d'antibiotiques.

Un TDR négatif ne justifie pas de contrôle supplémentaire par culture, ni de traitement antibiotique.

Autres angines

Angine de Vincent

Devant une angine unilatérale, peu douloureuse, à peine fébrile, où l'une des deux amygdales est ulcérée, survenant chez un patient dont l'état buccodentaire est délabré et l'haleine fétide, l'examen d'un frottis du prélèvement coloré au Gram confirme facilement le diagnostic d'angine de Vincent s'il montre un grand nombre de bacilles Gram⁻ fusiformes (*Fusobacterium necrophorum* et *Fusobacterium nucleatum*) associés à des spirochètes saprophytes (*Treponema vincenti*). Inutile de cultiver.

Diphthérie

Depuis dix ans une dizaine de cas de diphthérie, tous importés, ont été rapportés en France. Devant une angine à fausse membrane, il est donc prudent de faire un prélèvement de gorge tandis qu'est prescrite une sérologie de la mononucléose (voir Fiche « Mononucléose infectieuse »).

La culture exige un milieu sélectif. Toute souche de *Corynebacterium* du groupe *diphtheriae* est à adresser au Centre national de référence (Institut Pasteur, Paris) pour identification et détection du gène *tox* (codant la toxine) par PCR.

Gonococcie

La gonococcie pharyngée est asymptomatique dans près de 85 % des cas. Aussi est-ce dans le cadre d'une recherche systématique, au cours d'une

consultation pour infection sexuellement transmissible (IST), que le prélèvement de gorge la dépiste. Se méfier de la fragilité de *Neisseria gonorrhoeae*. Ensemencer sur gélose chocolat. Incuber sous CO₂.

Le prélèvement de gorge est inutile :

- en cas d'angine chez l'enfant de moins de 3 ans, les angines étant virales à cet âge ;
- en cas de phlegmon de l'amygdale, car l'infection est enclose dans l'amygdale ;
- en cas de syndrome angine-infarctus pulmonaire (exceptionnel) : la recherche de *Fusobacterium necrophorum* se fait par hémoculture.

Prélèvement génital chez la femme

L'étude bactériologique est indispensable à la reconnaissance et au traitement d'une infection génitale féminine.

Technique

L'examen est pratiqué après arrêt d'une éventuelle antibiothérapie locale ou générale et en l'absence de toilette locale le jour de l'examen. Après mise en place d'un spéculum, les prélèvements se font au centre des lésions, dans le cul-de-sac postérieur, sur l'exocol, avec chaque fois un écouvillon différent.

Lorsqu'un écoulement purulent est repéré (orifice d'une glande de Bartholin, méat urétral, etc.), il est prélevé à la pipette.

Dans l'endocol : prélèvement à la spatule d'Eyre.

L'examen comprend un examen sur lames après coloration de Gram et de May-Grünwald-Giemsa et une ou plusieurs cultures.

Clinique

La flore bactérienne normale est constituée d'anaérobies Gram + .

Vaginites

Les vaginites sont dues à *Trichomonas vaginalis*, *Candida albicans* et *Gardnerella vaginalis*.

Vaginite à *Trichomonas*

La vaginite à *Trichomonas* se traduit par des leucorrhées abondantes, verdâtres, spumeuses, malodorantes ; elle est prurigineuse. L'examen sur lame, au microscope optique, de la sécrétion vaginale montre les *Trichomonas* sous la forme de protozoaires piriformes, flagellés, très mobiles. On peut les fixer et les colorer par May-Grünwald-Giemsa.

Vaginite à *Candida*

La vaginite à *Candida* est favorisée par le diabète, la contraception orale, les antibiotiques. Elle donne des leucorrhées blanches épaisses, grumeleuses, rappelant le « lait caillé ». Les *Candida* sont reconnus au microscope après adjonction d'une goutte de solution de bleu de Crésyl ou de toluidine. Une culture est cependant indispensable sur milieu de Sabouraud ou gélose au sang. Les colonies poussent en quelques jours.

Vaginite à *Gardnerella*

La vaginite à *Gardnerella* se traduit par des pertes blanches squameuses (comme dans la vaginite à *Trichomonas*), malodorantes. L'odeur de poisson

qu'elles dégagent — qui traduit l'association à des anaérobies — est reconnue par le mélange d'une goutte de prélèvement vaginal avec une goutte de potasse à 10 %.

Sur le frottis coloré au Gram se voient des cellules épithéliales à contours flous recouvertes de bactéries (*clue cells*) et de petits bacilles Gram⁻ d'aspect granuleux : *Gardnerella vaginalis*.

Vaginose

La disparition de la flore vaginale normale (qui comprend avant tout la flore de Döderlein, c'est-à-dire de gros bacilles Gram⁺, les lactobacilles) remplacée par une flore multimicrobienne caractérise la vaginose. Elle se traduit par des pertes malodorantes. Elle n'est pas prurigineuse.

Cervicites

Les cervicites sont dues à *Neisseria gonorrhoeae*, aux *Chlamydiae*.

Leurs symptômes sont ceux d'une vaginite. Une fois sur deux, elles sont asymptomatiques. On les découvre parce que le partenaire masculin a une urétrite et qu'à l'examen, le col utérin est enflammé.

La gonococcie féminine est toujours endocervicale. C'est là qu'il faut la rechercher. Ensemencer sur gélose chocolat enrichie, incuber les cultures sous CO₂.

Les *Chlamydiae* sont identifiées après prélèvement endocervical à l'écouvillon, par recherche directe de l'ADN de la bactérie en amplification génique (PCR ou méthode proche) (voir Fiche « *Chlamydia trachomatis* »).

Prélèvement génital chez l'homme

L'étude bactériologique est indispensable au diagnostic d'une urétrite ou d'une ulcération génitale, car ni l'une ni l'autre ne sauraient être traitées sans la connaissance du germe en cause.

Technique

L'examen a lieu le matin, si possible avant la première miction.

Lorsqu'il existe un écoulement urétral, le pus ou la sérosité qui s'écoule est recueilli à l'orifice urétral sur une lame porte-objet et sur un écouvillon. Un peu d'urines du premier jet est conservé. En l'absence d'écoulement franc, un écouvillon de coton est introduit dans le premier centimètre de l'urètre.

Le laboratoire pratique un examen sur lame après coloration de Gram pour préciser la forme et les caractères des bactéries et de May-Grünwald-Giemsa afin de préciser la nature des cellules réactionnelles, la présence de levures ou de mycéliums. Les urines et l'écouvillon sont mis en culture.

Clinique

Urétrites

Urétrites gonococciques

Les gonocoques sont reconnus dès l'examen direct qui montre des diplocoques Gram⁻ en grains de café intra- ou extracellulaires. Sinon, la culture sur gélose chocolat incubée sous CO₂ de l'écouvillon fait le diagnostic. Antibiogramme systématique compte tenu des résistances de *N. gonorrhoeae* récemment apparues.

Urétrites à *Chlamydiae*

Les *Chlamydiae* sont identifiées après prélèvement à l'écouvillon ou plus simplement, dans le premier jet d'urines, par une recherche directe de l'ADN bactérien en amplification génique (PCR ou méthode proche) (voir Fiche « *Chlamydia trachomatis* »).

Chancres

Chancres syphilitiques

En cas de chancre présumé syphilitique, les tréponèmes sont recherchés dans la sérosité de « seconde venue » déposée sur une lame et immédiatement examinée au microscope à fond noir.

Chancre mou

En cas de chancre mou, l'étalement de la sérosité prélevée sur les bords du chancre montre après coloration (Giemsa) les bâtonnets caractéristiques du bacille de Ducrey. La culture est délicate. On peut s'en passer si le contexte clinique est évocateur (tropiques, chancre non induré, prurigineux, adéno-pathie inflammatoire).

Prostatites

L'examen cytbactériologique urinaire (ECBU) est souvent positif dans les prostatites aiguës montrant un colibacille (80 % des cas), un *Proteus*, une klebsielle, un staphylocoque. L'ECBU est indispensable car il permet de revoir le traitement probabiliste initial.

Un examen cytbactériologique des sécrétions émises après massage prostatique, associé à un ECBU, est parfois proposé dans les prostatites chroniques. Les résultats sont décevants.

Procalcitonine (PCT)

La procalcitonine (PCT) — précurseur de la calcitonine — est synthétisée dans les cellules C de la thyroïde. Au cours des syndromes infectieux, en particulier d'origine bactérienne, la procalcitonine est également sécrétée dans divers organes comme le foie, les poumons, les reins, etc. sous l'effet des endotoxines bactériennes et des cytokines inflammatoires.

Objectifs du dosage

- Juger de la gravité d'une infection bactérienne.
- Différencier infection bactérienne ou infection virale.
- Distinguer processus infectieux ou inflammatoires (maladies auto-immunes).

Valeurs usuelles

- ▶ À l'état normal, la concentration de procalcitonine est très faible dans le plasma : $< 0,5$ ng/mL.

Clinique

La PCT est un marqueur précoce (3-4 heures) de l'infection bactérienne et/ou parasitaire sévère. Son augmentation est corrélée avec la sévérité de l'infection, ce qui lui procure une valeur pronostique.

Infections bactériennes

Au cours des infections bactériennes locales (angine, infection urinaire basse), la procalcitonine reste $< 0,5$ ng/mL.

Entre $0,5$ et 2 ng/mL, un état septique sévère est peu probable (bonne valeur prédictive négative). Des valeurs de cet ordre sont retrouvées chez les polytraumatisés non infectés ou après chirurgie cardiaque.

Une PCT > 2 ng/mL est très en faveur d'un sepsis. Au-dessus de 10 ng/mL, un sepsis sévère ou un choc infectieux est en cause (la concentration de procalcitonine peut atteindre plusieurs centaines de ng/mL).

La PCT augmente également en cas d'infections parasitaires et fongiques sévères.

Infections virales

La PCT reste normale dans les infections virales (intérêt dans les pneumonies, les méningites).

Infections néonatales

La PCT est élevée de façon transitoire pendant les 2-3 premiers jours de la vie, ce qui rend difficile son interprétation en néonatalogie. Toutefois, une concentration supérieure à 20 ng/mL évoque fortement une infection néonatale. À partir du 3^e jour de vie, les valeurs sont identiques à celles de l'adulte.

En l'absence d'infection

La PCT est augmentée dans le cancer du poumon à petites cellules, le cancer médullaire de la thyroïde (développé à partir des cellules C productrices de procalcitonine), la maladie de Kawasaki, les grands brûlés.

À retenir

- PCT < 0,5 ng/mL : sepsis improbable.
- PCT entre 0,5 et 2 ng/mL : risque modéré d'infection systémique.
- PCT entre 2 et 10 ng/mL : sepsis probable.
- PCT > 10 mg/mL : sepsis sévère.

Progesterone (17-hydroxy-)

La 17-hydroxyprogesterone (17-OHP) est un stéroïde intermédiaire dans la synthèse du cortisol. Elle n'a aucune activité biologique, mais son dosage permet de repérer un déficit enzymatique situé en aval d'elle, notamment un bloc en 21-hydroxylase.

Précautions de prélèvement

Prélever 5 mL sur tube sec et congeler immédiatement.

Valeurs usuelles

À titre indicatif.

Nouveau-né > 24 heures

▶ < 1,5 ng/mL (4,5 nmol/L).

Chez la femme

▶ Phase folliculaire < 1,5 ng/mL (4,5 nmol/L).

▶ Phase lutéale < 4, ng/mL (12 nmol/L).

▶ 60 min après Synacthène® immédiat : < 10 ng/mL (30 nmol/L).

Facteur de conversion :

▪ ng/mL \times 3,03 = nmol/L.

Prégnanetriol (phase lutéale)

▶ 1 à 2,5 mg/24 h (3 à 7,5 μ mol/24 h).

Clinique : hyperplasie surrénale congénitale par déficit en 21- ou 11-hydroxylase

Une concentration plasmatique élevée de 17-OHP est en faveur d'une hyperplasie congénitale des surrénales, maladie autosomique récessive due à un bloc surrénalien en 21-hydroxylase. (95 % des cas) ou en 11-hydroxylase. Ce bloc altère la synthèse du cortisol et celle de l'aldostérone. Le déficit en glucocorticoïdes provoque une hypersécrétion d'ACTH qui entraîne une hyperandrogénie secondaire et une augmentation de volume des surrénales.

Formes classiques (formes sévères)

Dans les formes classiques, le déficit enzymatique est sévère ; il entraîne une hyperandrogénie qui virilise les filles (laissant intacts utérus et ovaires) dès la naissance. Les garçons ont des organes génitaux normaux.

À la naissance, le bloc se révèle par un syndrome de perte de sel (natriurèse persistante > 20 mmol/L alors que la natrémie est basse, hyperkaliémie à kaliurèse basse et acidose) menaçant le pronostic vital. La 17-OHP est très augmentée dans le plasma, de l'ordre de 100 ng/mL ($N \times 100$ soit > 100 ng/mL). Les dosages de $\Delta 4$ -androstènedione et de testostérone sont corrélés avec l'élévation de la 17-hydroxyprogesterone. La rénine est élevée. L'aldostérone est basse.

Les formes à révélation plus tardive, après la première année de vie, virilisantes pures, se traduisent par une hyperandrogénie : acné, hirsutisme, virilisation chez la fille, pseudo-puberté précoce chez le garçon (verge et caractères sexuels secondaires développés, petits testicules). Toute apparition d'une pilosité pubienne avant l'âge de 8 ans chez la fille, de 9 ans chez le garçon les évoque. La 17-OHP est > 10 ng/mL. Le risque est celui d'une petite taille définitive. Le déficit minéralocorticoïde est absent.

Formes tardives (non classiques)

Les formes non classiques ou tardives, secondaires à un déficit modéré en 21-hydroxylase, se manifestent dans l'adolescence ou à l'âge adulte par un hirsutisme avec acné, oligoménorrhée et stérilité anovulatoire. Certaines sont asymptomatiques.

Chez ces patientes, la 17-OHP est supérieure à 5 ng/mL (15 nmol/L). Après Synacthène® (s'il est disponible), la réponse en 17-OHP est explosive.

L'étude en biologie moléculaire du gène de la 21-hydroxylase (*CYP21*) permet de préciser les différentes anomalies moléculaires possibles du gène. Dans un contexte d'infertilité, la recherche d'une mutation du gène *CYP21* est indiquée chaque fois que la 17-OHP est > 2 ng/mL (6 nmol/L).

Dépistage néonatal

Le dépistage néonatal de l'hyperplasie congénitale des surrénales est maintenant généralisé en France. Il repose sur le dosage de la 17-OHP sur une goutte de sang prélevée au talon au 4^e jour (voir Fiche « Guthrie (test de -) »).

Le dosage du prégnanetriol urinaire (PGT) a longtemps servi au diagnostic de l'hyperplasie surrénale congénitale. Dans cette indication, il est remplacé aujourd'hui par celui de la 17-OH-progesterone. Il est encore utilisé par certains pour régler le traitement (à vie) de l'hyperplasie par l'hydrocortisone. Le dosage du 21-désoxycortisol (ou du 11-désoxycortisol) n'a pas d'intérêt.

Prolactine

Sécrétée par les cellules lactotropes de l'antéhypophyse, la prolactine a pour rôle principal de déclencher puis de maintenir la lactation. Sa sécrétion est inhibée par la dopamine hypothalamique. La TRH, le VIP, la sérotonine, les œstrogènes sont, à l'inverse, des facteurs de stimulation. La production de prolactine augmente pendant la grossesse.

Indications du dosage

- Chez la femme, (après avoir éliminé une grossesse) rechercher la cause d'une aménorrhée ou d'une stérilité.
- Chez l'homme, rechercher la cause d'une gynécomastie et/ou une impuissance.

Précautions de prélèvement

Prélèvement le matin, à jeun, après un repos de 20 minutes, en dehors de tout stress, dans la première moitié du cycle chez la femme, en l'absence de prise de médicaments susceptibles d'élever la prolactine en diminuant la dopamine inhibitrice : certains antidépresseurs, amphétamines, opiacés, méthadone, antiémétiques, antihistaminiques, certains antihypertenseurs, etc.

En raison de la pulsatilité sécrétoire de l'hormone, tout résultat anormal lors d'un premier dosage nécessite un contrôle de la « prolactine poolée », c'est-à-dire un dosage dans deux ou trois prélèvements de sang, à 15 minutes d'intervalle, le matin au repos.

Valeurs usuelles

- ▶ Chez l'enfant impubère : 1 à 10 ng/mL (< 300 mU/L).
 - ▶ Chez la femme avant la ménopause : 5 à 20 ng/mL (< 600 mU/L).
 - ▶ Chez l'homme adulte : 5 à 15 ng/mL (< 450 mU/L).
- Le seuil pathologique est généralement fixé à 25 ng/mL.

Clinique

Grossesse

Au cours de la grossesse, la prolactine augmente jusqu'à atteindre 250 ng/mL peu avant l'accouchement.

Après l'accouchement, les concentrations se normalisent en 2 semaines en l'absence d'allaitement. En cas d'allaitement, chaque tétée provoque

un pic de sécrétion dont l'amplitude s'atténue avec le temps, de sorte que 3 mois après le début de l'allaitement, la concentration de prolactine est normale.

Hyperprolactinémies

Les hyperprolactinémies peuvent se révéler par une galactorrhée chez la femme, une gynécomastie chez l'homme. Elles sont plus souvent découvertes par un dosage systématique pratiqué au cours d'une consultation pour aménorrhée, stérilité ou impuissance.

Devant une hyperprolactinémie (prolactine > 25 ng/mL), il convient d'abord d'éliminer une insuffisance rénale chronique (dosage de la créatinine) ou une hypothyroïdie primaire basse (dosage de la TSH), qui toutes deux sont la cause d'élévations modérées de la prolactine. Il faut évidemment éliminer une grossesse débutante (si l'aménorrhée a fait demander le dosage). Il faut enfin s'assurer de l'absence de traitement par l'un des très nombreux médicaments hyperprolactinémisants (antagonistes de la dopamine).

Médicaments hyperprolactinémisants

Neuroleptiques, antiémétiques, antidépresseurs, anti-H₂, amphétamines, méthadone, opiacés, œstrogènes.

Adénome à prolactine

Le diagnostic d'adénome à prolactine (80 % des adénomes hypophysaires) est probable si la prolactinémie est au-delà de 30 ng/mL. Il faut alors demander une IRM. Celle-ci peut montrer :

- un micro-adénome intra-sellaire (la prolactine est généralement comprise entre 30 et 100 ng/mL) ;
- un macro-adénome débordant la selle pouvant comprimer le chiasma qui peut être un adénome à prolactine (la prolactine dépasse 150 ng/mL) ou bien une tumeur hypophysaire non prolactinique associée à une hyperprolactinémie de déconnexion (cf. *infra*). Devant un macro-adénome, il est d'usage d'explorer les fonctions hypophysaires en raison de la possibilité d'adénome mixte (GH/prolactine ou TSH/prolactine).

Hyperprolactinémies de « déconnexion »

L'interruption de la tige pituitaire (par section ou compression), en supprimant l'acheminement de la dopamine, accroît la sécrétion de prolactine. Ce syndrome de « déconnexion » ou de « désafférentation » de la tige peut être dû à un adénome hypophysaire non prolactinique, un craniopharyngiome, une maladie infiltrative (sarcoïdose, histiocytose, hypophysite). La

prolactine est rarement > 150 ng/mL. Elle peut être paradoxalement associée à une insuffisance hypophysaire.

Test à la TRH

En cas d'hyperprolactinémie, un test à la TRH (30 minutes après l'injection IV de Protiréline[®], la prolactine est normalement multipliée par 3) est parfois utilisé pour distinguer un adénome des autres causes. Théoriquement, la réponse est diminuée ou supprimée en cas d'adénome réputé autonome non régulable normale dans les autres causes. Cette distinction n'est pas absolue.

La prolactine circule sous une forme monomérique et sous des formes dimérique (big prolactine) ou polymérique (big big prolactine). Les formes de haut poids moléculaires ont une activité faible et induisent des hyperprolactinémies sans retentissement clinique. Y penser en cas de discordance entre la clinique et la biologie. La chromatographie permet de séparer prolactine monomère, big prolactine et big big prolactine.

Hypoprolactinémies

Le déficit en prolactine est exceptionnel. Il est observé dans les nécroses hypophysaires et sa seule traduction est l'absence de montée laiteuse dans le *post-partum*.

La prolactine est basse et non stimulable par la TRH.

À retenir

Toute hyperprolactinémie implique une IRM de la région hypothalamo-hypophysaire afin de rechercher un adénome hypophysaire ou une déconnexion de la tige hypothalamo-hypophysaire.

Protéine C anticoagulante

Synthétisée par le foie en présence de protéine K, la protéine C est un inhibiteur physiologique de la coagulation. Déversée inactive dans la circulation, elle est activée par la thrombine liée à la thrombomoduline présente à la surface de l'endothélium vasculaire. Potentialisée par son cofacteur, la protéine S, elle dégrade alors les facteurs Va (proaccélélerine activée) et VIIIa (facteur antihémophilique A activé) de la coagulation, arrêtant ainsi la génération de thrombine et freinant l'extension du caillot.

Objectifs du dosage

- Rechercher une thrombophilie.

Précautions de prélèvement

Sang recueilli sur tube citraté 0,109 M dans la proportion de 1 volume de citrate pour 9 volumes de sang (0,5 mL pour 4,5 mL de sang). Voir fiche « Taux de prothrombine ».

Arrêter tout traitement par les antivitamine K un mois auparavant (relais par l'héparine).

Dosage habituellement couplé avec celui de l'antithrombine et de la protéine S.

Valeurs usuelles

► Mesure de l'activité anticoagulante ou dosage de la protéine C antigène : 70 à 130 % (des valeurs d'un pool de plasmas normaux).

À la naissance, la protéine C est basse (35 %), comme tous les facteurs vitamine K-dépendants, ne rejoignant les valeurs de l'adulte que vers la fin de la première année. L'interprétation du dosage reste difficile avant 10 ans.

Clinique

Déficits héréditaires

Les déficits homozygotes avec déficits sévères, exceptionnels, se révèlent dans les premières heures de la vie par un purpura fulminans ou des thromboses généralisées et entraînent la mort en l'absence de traitement par des concentrés de protéine C — un diagnostic anténatal peut être proposé pour les grossesses suivantes. Le taux de protéine C se situe entre 0 et 30 %.

Les déficits hétérozygotes se révèlent à l'âge adulte par des thromboses veineuses et des embolies pulmonaires (les thromboses artérielles sont

rares). La concentration de protéine C va de 30 à 60 % ; on évoque un déficit au-dessous de 60 %.

Un déficit en protéine C est recherché :

- en cas de thrombose veineuse profonde avant 45 ans ;
- en cas de thrombose veineuse profonde après 50 ans sans facteur favorisant évident (chirurgie, cancer) ;
- en cas de thrombose superficielle récidivante ;
- avant toute contraception ou la première grossesse chez les femmes ayant un antécédent familial de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire avant 50 ans.

Le dépistage est réalisé par la mesure de l'activité anticoagulante. En cas d'activité diminuée, un typage est réalisé en dosant l'antigène en ELISA. Le déficit est le plus souvent de type I, dans lequel l'activité et l'antigène diminuent parallèlement. Le déficit de type II, qualitatif, caractérisé par une diminution de l'activité avec un antigène normal (une concentration circulante de protéine C normale), est rare.

Déficits acquis

Le risque de thrombose est faible dans les déficits acquis aigus. Ils s'observent dans les insuffisances hépatiques, les ictères rétentionnels, les syndromes néphrotiques, les CIVD, bref dans un contexte clinique évocateur avec perturbation des tests explorant la coagulation.

Les antivitamine K diminuent la protéine C (qui est vitamine K-dépendante) quelques heures après la première prise. Il n'est pas possible de doser la protéine C avant un arrêt d'un mois des AVK.

La grossesse ne diminue pas la protéine C qui, au contraire, augmente à partir de la 20^e semaine.

(Voir aussi Fiches « Antithrombine » et « Protéine S anticoagulante ».)

Protéine C activée (résistance à la -), facteur V Leiden

La protéine C, une fois activée (par le complexe thrombine-thrombomoduline), neutralise les facteurs V (pro-accélélerine) et VIII activés, ce qui diminue la formation de thrombine et freine l'extension du caillot.

Chez certains patients (5 % de la population générale), cet effet anticoagulant ne se produit pas : l'addition de protéine C activée au plasma allonge moins les temps de coagulation et particulièrement le temps de céphaline activée (TCA) que chez les sujets normaux. Il y a résistance à la protéine C activée (RPCa).

La résistance est liée à une mutation du gène du facteur V (pro-accélélerine) appelée mutation R506Q ou facteur V Leyden (Leiden en anglais), qui empêche la pro-accélélerine d'être dégradée par la protéine C activée. D'où une persistance anormale de la pro-accélélerine activée dans la circulation et une tendance à l'hypercoagulabilité.

Précautions de prélèvement

Sang recueilli sur citrate à la concentration 3,2 % (0,109 M) dans la proportion de 1 volume de citrate pour 9 volumes de sang (0,5 mL pour 4,5 mL de sang). Pour plus de détails : voir Fiche « Taux de prothrombine ».

Dosage possible chez les patients traités par l'héparine (le réactif contient un inhibiteur de l'héparine) et, depuis les tests de seconde génération, chez les malades traités par AVK.

Dosage habituellement couplé avec ceux les autres facteurs de thrombophilie.

Pour la recherche du facteur V Leiden en biologie moléculaire : sang total prélevé sur EDTA.

Valeurs usuelles

Test phénotypique

Le test consiste à mesurer le TCA avant et après addition de protéine C activée.

Les résultats sont exprimés en ratio (TCA en présence de PCa)/(TCA sans PCa).

► Valeur usuelle : ratio > 2.

Les résultats sont difficiles à interpréter en présence d'un anticoagulant de type lupique et chez les patients ayant un déficit important (> 50 %) en facteur V. Le test ne permet pas de distinguer hétérozygotes et homozygotes.

Test génétique

La recherche directe de la mutation R506Q du gène du facteur V se fait par PCR en temps réel dans un laboratoire agréé. Cette recherche permet de reconnaître l'absence ou la présence de la mutation à l'état hétérozygote ou homozygote. Elle peut être couplée à la recherche d'une mutation G20210A du gène de la prothrombine.

Clinique

Mutation facteur V Leiden

Dans près de 90 % des cas, la résistance à la protéine C est due à la mutation facteur V Leiden. L'anomalie, très rare en Afrique et en Asie, est présente en France dans environ 5 % de la population générale et considérée comme la cause la plus fréquente de thrombophilie personnelle ou familiale.

Elle est présente à l'état hétérozygote dans la plupart des cas, majorant le risque de thrombose d'un facteur 5. Dans les formes homozygotes (0,05 à 0,25 % des cas), le risque de thromboses veineuses profondes et d'embolies pulmonaires est important. Il serait multiplié par 20, pour un facteur V Leiden à l'état homozygote et pour une double hétérozygotie facteur V Leiden-facteur II. Toutefois, en raison de la pénétrance incomplète de la mutation Leiden, un homozygote peut rester asymptomatique.

La recherche d'une mutation facteur V Leiden est indiquée :

- en cas de survenue d'une maladie thromboembolique avant 50 ans ou pendant la grossesse ;
- en cas de maladie thromboembolique après 50 ans sans facteur favorisant ;
- en cas d'antécédents de fausses couches multiples, de mort fœtale intra-utérine inexplicée, en cas de prééclampsie chez une femme enceinte ;
- chez un apparenté du premier degré à un patient porteur d'une mutation facteur V Leiden homozygote ou facteur V Leiden-facteur II hétérozygote composite.

Le test phénotypique fondé sur la résistance du plasma à la protéine C est utilisé pour le dépistage de l'anomalie. S'il est positif, une recherche directe de la mutation R506Q en biologie moléculaire est nécessaire. Elle permet de distinguer les formes homozygotes des hétérozygotes. Elle est généralement associée à la recherche de la mutation G20210A de la thrombine.

Autres cas

Les rares cas de résistance à la protéine C en l'absence de mutation facteur V Leiden sont observés au cours de contraceptions œstroprogestatives, des traitements substitutifs de la ménopause (TSH) et des syndromes des antiphospholipides.

Protéine C-réactive *voir* C-réactive protéine

Protéine S anticoagulante

La protéine S est un inhibiteur de la coagulation, vitamine K-dépendant, synthétisé par le foie et par les cellules endothéliales. La protéine S potentialise l'action de la protéine C dont elle est le cofacteur. La protéine C inactive les facteurs Va (pro-accéléline activée) et VIIIa (facteur anti-hémophilique A activé).

Dans la circulation, la protéine S est en partie liée à une protéine, la *C4b binding protein*.

Précautions de prélèvement

Sang recueilli sur citrate à la concentration 3,2 % (0,109 M) dans la proportion de 1 volume de citrate pour 9 volumes de sang (0,5 mL pour 4,5 mL de sang). Pour plus de détails : *voir* Fiche « Taux de prothrombine ».

Arrêt de tout traitement par les antivitamine K depuis au moins 1 mois (relais par l'héparine).

Valeurs usuelles

► Mesure de l'activité anticoagulante ou dosage de la protéine S totale antigène ou de la protéine S libre antigène : 70 à 130 % (des valeurs d'un pool de plasmas normaux).

À la naissance la protéine S est basse (35 %), comme tous les facteurs vitamine K-dépendants, ne rejoignant les valeurs de l'adulte que vers la fin de la première année. L'interprétation du dosage reste difficile avant 10 ans.

Clinique

Déficits héréditaires

Les déficits homozygotes, exceptionnels, se révèlent dans les premières heures de la vie par un purpura fulminans ou une maladie thromboembolique généralisée. La protéine est < 10 %.

Les déficits hétérozygotes se révèlent à l'âge adulte par des thromboses veineuses répétées et des embolies pulmonaires (les thromboses artérielles

sont rares). Les concentrations de protéine S vont de 30 à 60 % (on évoque un déficit au-dessous de 60 %).

Un déficit en protéine S est recherché :

- en cas de thrombose veineuse profonde avant 45 ans ;
- en cas de thrombose veineuse profonde après 50 ans sans facteur favorisant évident (chirurgie, cancer) ;
- en cas de thrombose superficielle récidivante ;
- avant toute contraception ou la première grossesse chez les femmes ayant un antécédent familial de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire avant 50 ans.

Le dépistage est réalisé par la mesure de l'activité anticoagulante. En cas d'activité diminuée, un typage est réalisé en dosant en ELISA l'antigène de la PS totale et celui de la PS libre. Le déficit est le plus souvent de type quantitatif (type I), dans lequel l'activité et l'antigène diminuent parallèlement. Le déficit de type II, qualitatif, caractérisé par une diminution de l'activité avec un antigène de protéine S totale normal, le déficit de type III, lié à la baisse de la protéine S « libre » non liée aux protéines, sont plus rares.

Déficits acquis

Les déficits acquis aigus s'observent dans les insuffisances hépatiques, les ictères rétentionnels, les syndromes néphrotiques, les CIVD. Le contexte clinique est bien particulier, avec une altération des tests de coagulation. La fraction libre de la protéine S est la plus abaissée.

Les antivitamine K diminuent la protéine S (qui est vitamine K-dépendante) quelques heures après la première prise. Il n'est pas possible de doser la protéine S avant un arrêt de 1 mois des AVK.

Les œstrogènes de synthèse entraînent une baisse inconstante de la protéine S, susceptible de majorer le risque de thrombose chez les femmes prédisposées suivant une contraception orale. Il est difficile d'interpréter correctement un dosage de protéine S chez une femme prenant une contraception orale.

(Voir Fiches « Antithrombine » et « C-réactive protéine ».)

Protéines sériques voir Électrophorèse des protéines sériques

Protéinurie

La présence de protéines plasmatiques dans les urines a une grande valeur sémiologique. C'est parfois le seul signe d'une atteinte rénale.

Objectifs du dosage

- Diagnostiquer une maladie rénale.
- En suivre l'évolution.

Recherche

La recherche d'une protéinurie utilise des bandelettes réactives (type Albustix®) imprégnées de bleu de bromophénol, immergées brièvement dans de l'urine fraîche. L'indicateur coloré vire du jaune au vert en présence de protéines. Les résultats sont exprimés en croix (de « 0 » à « ++++ »). Le seuil de sensibilité est de l'ordre de 50-100 mg/L.

Des faux positifs sont possibles : bandelettes trop anciennes, urines alcalines (pH > 7), infections urinaires à germes uréasiques ; aussi des faux négatifs : les bandelettes ne décèlent ni la microalbuminurie ni les chaînes légères d'immunoglobulines.

La constatation d'une protéinurie en présence d'une hématurie macroscopique ou d'une pyurie est sans valeur : la recherche doit être répétée après disparition de l'hématurie ou de l'infection.

Toute protéinurie trouvée positive à la bandelette est confirmée par un dosage au laboratoire.

Dosage

Le dosage s'effectue soit sur les urines de 24 heures (recueil validé par le dosage de la créatininurie), soit, lorsque le recueil des urines sur 24 heures n'est pas possible, sur un échantillon urinaire prélevé à n'importe quel moment de la journée.

Le résultat est exprimé en débit : g/24 h (et non en concentration en g/L) ou en mg/g ou mg/mmol de créatinine si le dosage a été effectué sur un échantillon.

Valeurs usuelles

La protéinurie physiologique (composée majoritairement de la protéine tubulaire de Tamm-Horsfal) est :

- ▶ < 30 mg/24 h ;
- ▶ ou < 30 mg/g de créatinurie ;
- ▶ ou < 3 mg/mmol de créatinurie.

Par « microalbuminurie », on entend une protéinurie :

- ▶ comprise entre 30 mg et 300 mg/24 h ;
- ▶ ou entre 30 et 300 mg de protéinurie par g de protéinurie ;
- ▶ ou entre 3 et 30 mg de protéinurie par mmol de créatinurie (voir Fiche « Créatinine »).

Une protéinurie pathologique est définie par une protéinurie :

- ▶ > 500 mg/24 h ;
- ▶ ou > 500 mg/g créatinurie ;
- ▶ ou > 50 mg/mmol de créatinurie.

Une protéinurie est également définie par un rapport albuminurie/créatinurie > 30 mg/mmol (ou > 300 mg/g).

Protéinuries intermittentes

Une protéinurie intermittente sans caractère pathologique peut survenir de façon transitoire au décours d'un effort physique (marathon), d'une fièvre, d'un coup de chaleur, d'une poussée d'insuffisance cardiaque. Une légère protéinurie peut être observée à partir du 2^e trimestre de grossesse.

Une protéinurie est qualifiée d'orthostatique lorsqu'elle est présente uniquement dans les urines du jour, absente des urines de la nuit recueillies le matin au réveil avant le lever. Elle est strictement isolée et < 1 g/24 h. La raison de cette anomalie bénigne, qui apparaît à la puberté, frappe des sujets longilignes et hyperlordotiques et disparaît vers la vingtième année, est inconnue. Elle n'implique aucune restriction dans les activités du sujet et ne contre-indique pas les vaccinations.

Protéinuries permanentes

Une protéinurie permanente traduit une atteinte rénale. Les protéinuries abondantes supérieures à 3 g/24 h et riches en albumine sont dues à une atteinte glomérulaire. Les protéinuries inférieures à 2 g/24 h peuvent correspondre aussi bien à des lésions glomérulaires qu'à des lésions tubulaires.

Protéinuries glomérulaires

L'existence d'une protéinurie glomérulaire (abondante) est une indication à pratiquer une ponction-biopsie rénale qui précisera la forme histologique

de la néphrite et son pronostic. Cette indication n'est pas retenue chez l'enfant souffrant d'un syndrome néphrotique pur.

Syndromes néphrotiques

Si la protéinurie est élevée, supérieure à 3 g/24 h, et s'il existe en outre une hypoalbuminémie inférieure à 30 g/L, elle s'intègre dans le cadre d'un syndrome néphrotique.

Un syndrome néphrotique se définit par l'association :

- d'une protéinurie > 3 g/24 h faite majoritairement d'albumine ;
- d'une hypoprotidémie < 60 g/L ;
- d'une hypoalbuminémie < 30 g/L.

Une hypogammaglobulinémie est habituelle alors que les α_2 sont augmentées.

Une hyperlipidémie est fréquente avec une hypercholestérolémie entre 3 et 5 g/L (7,8 à 12,8 mmol/L) et une hypertriglycéridémie de 2 à 5 g/L (2,2 à 5,5 mmol/L).

Un état d'hypercoagulabilité est présent dans un quart des cas lié à la perte urinaire d'anticoagulants naturels, AT III, protéine S, et à l'augmentation de la synthèse hépatique des facteurs de coagulation.

La cause habituelle d'un syndrome néphrotique chez l'enfant est la glomérulonéphrite à lésions glomérulaires minimales (néphrose lipoïdique) ; chez l'adulte, c'est la glomérulonéphrite extra-membraneuse (frappant les personnes âgées, parfois associée à un cancer).

- Chez l'enfant, 90 % des syndromes néphrotiques sont idiopathiques = néphropathies à lésions glomérulaires minimales (LGM, anciennes néphroses lipoïdiques — ainsi appelées car les tubules sont chargés de vacuoles lipidiques).
- Chez l'adulte, 60 % sont des glomérulonéphrites primitives, 40 % sont des glomérulonéphrites secondaires.

Protéinuries sélectives et non sélectives

Une protéinurie est dite « sélective » lorsqu'elle est composée de petites molécules : albumine à plus de 80 % et globulines de faible poids moléculaire. Une protéinurie est dite « non sélective » lorsque toutes les protéines du plasma sont représentées, albumine, immunoglobulines, y compris les IgM, avec une proportion d'albumine < 80 %. La sélectivité d'une protéinurie est appréciée par l'électrophorèse des urines sur acétate de cellulose.

Les protéinuries sélectives correspondent à des lésions glomérulaires peu importantes. Une protéinurie glomérulaire sélective isolée (sans hématurie,

ni hypertension, ni insuffisance rénale) traduit souvent une glomérulonéphrite à lésions glomérulaires minimales.

Les protéinuries non sélectives sont la conséquence de lésions glomérulaires graves : glomérulonéphrite extra-membraneuse, membranoproliférative ou extracapillaire.

Syndromes néphritiques

Une atteinte glomérulaire évoluant sur un mode aigu (quelques jours ou semaines) se traduisant par des œdèmes souvent localisés au visage, une hypertension aiguë et sévère, une protéinurie abondante, une hématurie, une insuffisance rénale aiguë, caractérise le syndrome néphritique.

Il est rarement dû à une glomérulonéphrite aiguë post-infectieuse, plutôt à une glomérulonéphrite extracapillaire, maladie grave évoluant rapidement vers l'insuffisance rénale, une glomérulonéphrite par anticorps anti-membrane basale (maladie de Goodpasture) ou une vascularite systémique comme le purpura rhumatoïde ou la maladie de Wegener.

Protéinuries tubulaires

Les protéinuries tubulaires sont constituées de protéines de faible poids moléculaire (inférieur à 30 000 Da) qui d'ordinaire sont presque entièrement réabsorbées par le tubule, comme la β_2 -microglobuline, l' α_1 -microglobuline ou les chaînes légères d'immunoglobulines. Elles ne sont pas décelées par les bandelettes réactives mais sont mises en évidence par électrophorèse en gel de polyacrylamide qui sépare les protéines en fonction de leur poids moléculaire. Leur présence dans l'urine est un marqueur de dysfonctionnement tubulaire. Les protéinuries tubulaires s'observent dans les syndromes de Fanconi, les tubulopathies toxiques et médicamenteuses, les reins polykystiques.

Protéinuries globuliniques

Ces protéinuries dites parfois « de surcharge » sont la conséquence de la présence dans le sérum d'une protéine anormale (myélome, amylose). Constituées majoritairement de protéines migrant à l'électrophorèse sous la forme d'un pic étroit dans les bêtaglobulines ou les gammaglobulines elles sont dues à l'excrétion de chaînes légères d'immunoglobuline monoclonale (protéinurie de Bence-Jones), dont l'immunofixation confirmera la nature kappa ou lambda.

Une protéinurie de Bence-Jones contre-indique les examens radiologiques avec produits de contraste iodés (risque d'anurie).

À retenir

- Une protéinurie suggère avant tout une atteinte glomérulaire.
- La présence d'une protéinurie significative exclut le diagnostic de :
 - néphropathie interstitielle ;
 - néphropathie vasculaire.
- Une insuffisance rénale chronique sans protéinurie fait rechercher un obstacle sur les voies urinaires.
- L'absence de syndrome néphrotique en dépit d'une protéinurie abondante évoque une protéinurie constituée d'une chaîne légère d'IgG.
- Le débit d'une protéinurie diminue quand diminue le débit de filtration glomérulaire.
- Une hématurie microscopique est moins préoccupante qu'une protéinurie.

PSA (*Prostate Specific Antigen*)

Cet antigène circulant, une glycoprotéine, est sécrété exclusivement par les cellules glandulaires de la prostate. Il n'est retrouvé dans aucun autre tissu. Il est indétectable chez la femme.

Il s'élève dans toute affection prostatique en évolution (adénome, prostatite, cancer) mais son augmentation est beaucoup plus importante et plus rapide en cas de cancer (la sécrétion de PSA par gramme de cancer est 10 fois plus importante que par gramme d'adénome). C'est donc un marqueur du cancer de la prostate, le cancer de loin le plus fréquent chez l'homme avec une incidence de 71 000 nouveaux cas par an.

En dépit de réticences régulièrement exprimées, il est le seul marqueur tumoral utilisé dans le dépistage d'un cancer.

Précautions de prélèvement

Prélèvement sur tube sec à jeun de préférence (pour éviter un sérum lipidémique).

Le dosage doit être effectué à distance (10 jours) d'une biopsie ou d'une échographie prostatique qui élèvent le taux de l'antigène. En revanche, il pourrait être effectué peu après un toucher rectal qui n'élèverait pas sensiblement le PSA.

Éviter de prélever après une éjaculation.

Valeurs usuelles

PSA total

- ▶ Homme de moins de 60 ans : < 4 ng/mL (valeur seuil pour le dépistage du cancer de la prostate).
- ▶ Au-delà de 60 ans : augmentation de 3,2 % l'an.
- ▶ Après 70 ans : < 6,5 ng/mL.

Rapport PSA libre/total

- ▶ > 0,15.

Noter que des fluctuations dans le temps de la concentration de PSA sans cause apparente sont possibles chez le même sujet.

Les valeurs varient de 20 % environ selon les techniques utilisées (WHO et Hibritech) : se renseigner auprès du laboratoire.

Dépistage du cancer de la prostate

PSA total

Le dépistage du cancer de la prostate par dosage annuel du PSA est recommandé dans la tranche d'âge de 50 à 70 ans ou à partir de 40 ans s'il existe des antécédents familiaux (deux ascendants ou deux collatéraux de cancer prostatique).

Un PSA > 4 ng/mL mais < 10 ng/mL, associé à une augmentation de la prostate au toucher rectal, indique soit un adénome bénin soit un cancer. Pour distinguer un adénome d'un cancer, il est nécessaire d'avoir recours à une échographie et une biopsie échoguidée. En cas de cancer, si le PSA est < 10 ng/ml, une simple surveillance peut être instituée à condition que le score de Gleason (obtenu à partir d'une biopsie prostatique) soit < 6. Cette surveillance implique un dosage régulier du PSA.

Au-delà de 10 ng/mL, les chances qu'il s'agisse d'un adénome sont réduites — le risque de cancer est de 80 % si un PSA > 10 ng/mL est associé à un toucher rectal suspect.

Rapport PSA libre/PSA total

La majeure partie du PSA circulant est lié à diverses protéines, dont l' α_2 -macroglobuline (MG) et l' α_1 -anti-chymotrypsine. Dans les cancers, le PSA circulant est majoritairement complexé. La partie du PSA (5 à 10 %) circulant sous forme « libre » est en revanche assez spécifique du tissu bénin. Elle est augmentée en cas d'adénome, diminuée en cas de cancer.

Un rapport PSA libre/PSA total bas, inférieur à 0,10, est en faveur d'un cancer. Au-dessus de 0,25, la probabilité d'absence de cancer est très forte (> 95 %).

La HAS recommande de doser le PSA libre et d'exprimer le résultat en pourcentage du PSA total lorsque le toucher rectal est négatif et la concentration de PSA comprise entre 4 et 10 ng/mL.

Autres examens

La mesure de la densité du PSA n'est pas recommandée pour le dépistage du cancer de la prostate car elle nécessite une mesure échographique dont la variabilité va de 15 à 25 %.

Le calcul de la cinétique du PSA (vitesse du PSA ou temps de doublement du PSA) n'améliore pas le diagnostic de cancer par rapport au PSA total seul (HAS).

Suivi d'un cancer de la prostate

Des concentrations de PSA élevées sont de mauvais pronostic : au-dessus de 50 $\mu\text{g/mL}$, une atteinte ganglionnaire est très probable ; au-dessus de 100 $\mu\text{g/mL}$, les métastases sont quasi certaines.

Après prostatectomie totale, le PSA doit devenir indétectable dans les 3 mois. La persistance d'un PSA élevé $> 0,2 \text{ ng/mL}$ après 3 mois est le signe d'une maladie résiduelle.

Après radiothérapie ou curiethérapie, la baisse du PSA est plus lente : 6 à 12 mois. Le PSA doit être $< 0,5 \text{ ng/mL}$.

Un traitement hormonal efficace abaisse la concentration de PSA au-dessous de 1 ng/mL . La remontée du PSA est le signe d'un échappement hormonal.

Score de Gleason

Il repose sur le degré de différenciation des cellules tumorales et le nombre de mitoses, observées sur 2 zones prédominantes du prélèvement. Dans chacune d'elle le grade tumoral est coté de 0 à 5. Le score additionne les 2 zones et varie donc de 0 à 10.

RAI

voir Recherche d'anticorps irréguliers antiérythrocytaires, recherche d'agglutinines irrégulières (RAI)

Récepteur soluble de la transferrine

Le récepteur de la transferrine (R-Tf) est une protéine transmembranaire exprimée à la surface de toutes les cellules (sauf les globules rouges), et surtout présente à la surface des cellules de la lignée érythropoïétique de la moelle osseuse (90 %). Il permet à la cellule de capter le fer transporté par la transferrine.

Le récepteur soluble de la transferrine (Rs-Tf) est un monomère glycoprotéique représentant le domaine extracellulaire du récepteur. Sa concentration dans le sang est proportionnelle au nombre des récepteurs (R-Tf) exprimés à la surface des cellules, lequel dépend du contenu intracellulaire en fer (accru s'il est bas, diminué s'il est haut) ainsi que du niveau de l'érythropoïèse, mais reste indépendant d'une inflammation.

Valeurs usuelles

En immunoturbidimétrie.

- ▶ Chez l'homme : 2,2 à 5 mg/L.
 - ▶ Chez la femme : de 1,9 à 4,5 mg/L.
- (Variables selon la technique utilisée.)

Clinique

Métabolisme du fer

Le récepteur soluble de la transferrine est diminué en cas de surcharge ferrique mais son dosage ne concourt pas au diagnostic de l'hémochromatose.

Le récepteur soluble de la transferrine est augmenté lorsque se produit une carence en fer. Son dosage est intéressant lorsque les paramètres évaluant les réserves de fer sont difficiles à interpréter en raison notamment d'une inflammation. Par exemple, au cours d'une anémie où la ferritine est normale, si la concentration du Rs-Tf est élevée, > 4,7 mg/L, c'est qu'une

carence martiale existe et, si la ferritine est normale, c'est à cause d'une inflammation associée. Il est à noter toutefois que la HAS n'a pas d'argument décisif en faveur de l'utilisation des récepteurs solubles de la transferrine pour le diagnostic d'une carence en fer (2011).

Activité érythroblastique

Lorsque les réserves de fer sont normales, Rs-Tf est un marqueur de l'activité érythropoïétique. Il augmente chaque fois que l'érythropoïèse est stimulée : polyglobulies, hémolyses, myélodysplasies, etc. Il diminue en cas d'aplasie médullaire, de chimiothérapie anticancéreuse, d'insuffisance rénale avancée.

Le dosage de Rs-Tf peut être utilisé pour déterminer la réponse érythropoïétique à certains traitements : traitement d'une anémie par l'érythropoïétine recombinante, d'une mégaloblastose par la vitamine B12, d'un hypersplénisme par splénectomie, d'une insuffisance rénale par la dialyse, etc.

Recherche d'anticorps irréguliers antiérythrocytaires, recherche d'agglutinines irrégulières (RAI)

Cet examen est d'ordinaire appelé « Recherche d'agglutinines irrégulières » mais il est plus correct de l'appeler « Recherche d'anticorps irréguliers » car les anticorps recherchés sont des hémolysines de classe IgG et non pas des agglutinines de classe IgM.

Ce sont des anticorps antiérythrocytaires dirigés contre des antigènes de groupe sanguin autres que ceux du système ABO. Ils sont dits irréguliers car, *in vitro*, ils n'agglutinent pas directement les globules rouges porteurs de l'antigène. Pour les mettre en évidence, il faut traiter les hématies par des enzymes (papaïne, trypsine) ou les placer en milieu albumineux.

Certains sont « naturels », détectés chez des sujets qui n'ont jamais été exposés à l'antigène correspondant — il s'agit le plus souvent d'anti-Lewis. La plupart sont immuns, apparus à la suite d'une grossesse ou de transfusions.

La recherche d'anticorps irréguliers est obligatoire lors de l'examen pré-nuptial et deux fois au moins au cours de la grossesse (arrêté du 26 avril 2002). Elle est systématique avant toute transfusion de concentré de globules rouges (arrêté du 4 août 1994).

Recherche

Les anticorps irréguliers sont recherchés au moyen d'un panel d'hématies de groupe O portant les antigènes des principaux systèmes de groupes sanguins : Duffy, Kell, Lewis, Lutheran, Rh, etc. (un panel permet de tester une trentaine d'antigènes).

Les anticorps sont révélés soit par un test de Coombs indirect, soit au moyen d'enzymes protéolytiques favorisant l'agglutination soit, mieux, par les deux méthodes qui sont automatisables.

La concentration en anticorps peut être mesurée par méthode semiquantitative automatisée.

Précautions de prélèvement

Prélèvement de sang veineux sur tube avec citrate ou EDTA en se gardant de toute hémolyse qui gênerait l'interprétation.

Mentionner sur la demande d'examen :

- l'existence d'une grossesse ;
- la date et la nature de la dernière transfusion ;
- les traitements en cours (certains médicaments peuvent entraîner une auto-immunisation) ;

- l'existence d'une maladie des agglutinines froides, d'un myélome, d'une maladie de Waldenström qui peuvent entraîner de fausses réactions positives.

Clinique

Incompatibilité fœtomaternelle (IFM)

L'incompatibilité fœtomaternelle est une allo-immunisation d'une mère contre un antigène du groupe Rhésus, hérité du père, présent sur les hématies du fœtus. La fixation des anticorps maternels circulants sur les antigènes érythrocytaires fœtaux induit une anémie hémolytique. Celle-ci peut se produire *in utero* et conduire à la mort fœtale ou se manifester après la naissance par une maladie hémolytique du nouveau-né qui comporte un risque majeur d'atteinte cérébrale par fixation de la bilirubine sur les noyaux gris.

Chez les femmes enceintes de phénotype Rh-négatif, une recherche d'anticorps irréguliers doit être pratiquée dès la déclaration de grossesse. Négative, elle est répétée aux 6^e, 8^e et 9^e mois car l'immunisation anti-D peut apparaître tardivement. Chez les femmes enceintes Rh1+, elle n'est pratiquée qu'une fois.

Transfusions

Avant toute transfusion, la détection des allo-immunisations dans divers systèmes de groupes sanguins (Kell, Duffy, Kidd, Lutheran, etc.) permet d'éviter les accidents de transfusions par l'emploi de sang phénotypé, dépourvus des antigènes correspondant aux anticorps irréguliers détectés. Les allo-immunisations les plus fréquentes sont des immunisations anti-Kell, anti-E, anti-C, anti-Duffy anti-Kidd, anti-MNS (S, s).

Une allo-immunisation mal ou non recherchée fait courir le risque d'un accident transfusionnel se traduisant dans sa forme majeure par un choc, apparaissant dans les minutes ou les heures qui suivent la transfusion, souvent compliqué de CIVD, d'insuffisance rénale aiguë.

Un ictère hémolytique peut survenir de manière précoce (le lendemain), ou retardée, au 6^e jour (ce qui signe dans ce cas la réactivation d'un anticorps). Certaines allo-immunisations restent asymptomatiques : c'est l'inefficacité de la transfusion qui les fait rechercher.

Le délai de validité d'une recherche d'agglutinines irrégulières est variable selon les patients. Il est de :

- 3 semaines si le patient n'a pas d'antécédent de transfusion ou de grossesse dans les 6 mois précédents ;
- 3 jours en cas de transfusions ou de grossesse dans les 1 à 6 mois précédents ;
- 24 heures en cas de grossesse en cours ou de transfusion datant de moins de 1 mois.

Rénine

La rénine est synthétisée dans les cellules juxtaglomérulaires du cortex rénal en réponse à une baisse du volume intravasculaire. Elle libère, à partir de l'angiotensinogène d'origine hépatique présent dans le plasma, l'angiotensine I inactive qu'une enzyme de conversion transforme en angiotensine II vasoconstrictive et principal stimulus de la sécrétion d'aldostérone par la surrénale.

L'ensemble rénine, angiotensine, aldostérone régule la pression artérielle, le bilan sodé et potassique.

Objectifs du dosage

Élucider la cause d'une hypertension artérielle :

- s'accompagnant d'une hypokaliémie (< 3,6 mmol/L) avec hyperkaliurie (> 20 mmol/L) ;
- résistant à une trithérapie optimale ;
- ou découverte chez un patient de moins de 30 ans.

Précautions de prélèvement

Vérifier que le patient a bien suivi le régime prescrit, normosodé (natriurèse < 150 mmol) et enrichi en potassium (kaliémie > 3,6 mmol/L).

S'assurer de l'arrêt des bêtabloquants depuis une semaine, des diurétiques, des IEC et des ARAII depuis 15 jours, des diurétiques anti-aldostérone depuis 6 semaines.

Réaliser deux prélèvements de 5 mL de sang sur héparine ou EDTA : le premier à 8 h du matin, sur un sujet couché au moins depuis 1 heure ; le second après 1 heure de déambulation. Demander que soient dosées aldostérone et rénine plasmatiques dans les deux prélèvements.

Valeurs usuelles

Rénine

Dosage de la rénine active par méthode radio-immunologique chez un adulte en régime normosodé.

- ▶ En position couchée : 10 à 25 pg/mL, 16,7 à 42 µU/mL.
- ▶ Après orthostatisme : 15 à 40 pg/mL, 25 à 67 µU/mL.

Les valeurs sont plus basses après 60 ans, plus élevées chez l'enfant.

Aldostérone plasmatique

- ▶ 20 à 140 pg/mL (55 à 380 pmol/L) en position couchée et 60 à 200 pg/mL (145 à 540 pmol/L) debout.

Aldostérone urinaire

► à 18 $\mu\text{g}/24\text{ h}$ (pour une créatininurie comprise entre 7 et 30 $\text{mmol}/24\text{ h}$).

Au 3^e trimestre de la grossesse, la concentration d'aldostérone est multipliée par deux.

Facteur de conversion :

- $\text{pg/mL} \times 2,77 = \text{pmol/L}$.
- $\text{pmol/L} \times 4,54 = \text{pg/mL}$.

Clinique**Signification dans le cadre d'une hypertension artérielle****Hyper-réninismes**

Une rénine élevée ($> 40\text{ pg/ml}$) fortement stimuable par l'orthostatisme ($> 80\text{ pg/ml}$) et une aldostérone augmentée traduisent un hyperaldostéronisme secondaire. Dans le cadre d'une hypertension artérielle, il est dû à :

- un excès de diurétique et de restriction sodée, ignoré ou occulté ;
- une hypertension rénovasculaire ;
- exceptionnellement, une tumeur rénale productrice de rénine, un réniome (les concentrations de rénine sont très élevées : $5 \times \text{N}$, voire $10 \times \text{N}$).

Hyporéninismes

Si la rénine et l'aldostérone sont toutes les deux basses, c'est que sont sécrétés d'autres minéralocorticoïdes que l'aldostérone. Ce peut être le cortisol ou la déoxycorticostérone. Il peut s'agir :

- d'un syndrome de Cushing par production tumorale ectopique d'ACTH ou dû à un corticosurréalome ;
- d'une intoxication par l'acide glycyrrhizique (régliasse et substances apparentées connues dans les boissons sans alcool), qui bloque la transformation de cortisol actif en cortisone inactive ;
- chez l'enfant, en l'absence d'hypercortisolisme, d'un syndrome d'Ulick (déficit en 11-bêta-déshydrogénase) ou de Liddle (hypertension artérielle avec hypokaliémie de transmission autosomique dominante).

Si la rénine est basse ($< 5\text{ pg/ml}$) et l'aldostérone augmentée, le diagnostic d'hyperaldostéronisme primaire est probable. Pour le confirmer, il est nécessaire de mettre en évidence l'autonomie de la production d'aldostérone par :

- une augmentation franche de la production d'aldostérone avec, à deux reprises, une aldostéronémie $> 180\text{ pg/mL}$ en position couchée (500 pmol/L) et/ou une aldostéronurie $> 23\text{ }\mu\text{g}/24\text{ h}$ ($63\text{ nmol}/24\text{ h}$) ;

- et un rapport aldostérone sur rénine (AP/ARP) nettement augmenté (> 23 quand les dosages sont exprimés en pg/mL et > 64 lorsque l'aldostérone et exprimée en mmol et la rénine en pg/mL)

Il revient à l'imagerie de distinguer adénome de Conn, curable chirurgicalement, et hyperplasie des surrénales.

Signification en dehors de l'hypertension artérielle

Insuffisance corticosurrénaliennne primaire (ou basse ou maladie d'Addison)

Dans la maladie d'Addison, la sécrétion de minéralocorticoïdes est effondrée. La rénine est augmentée. Sans intérêt.

Œdèmes

En cas d'œdèmes ou d'ascite se produit un hyperaldostéronisme secondaire à l'hypovolémie. La rénine est augmentée mais n'est pas dosée dans ces cas.

Syndrome de Bartter

Ce syndrome, lié à une anomalie génétique de la réabsorption du chlore dans l'anse de Henlé, se caractérise par une hypokaliémie avec alcalose, une rénine et une aldostérone élevées. Dans sa forme classique, il se traduit par une polyuro-polydypsie dès l'enfance, un retard statural, des troubles du comportement, une surdité dans certains cas. Il n'y a pas d'hypertension.

Résistance protéine C activée *voir* Protéine C activée

Réticulocytes

Les réticulocytes sont des hématies jeunes, en circulation depuis moins de 48 heures. Elles sont encore capables de synthétiser de l'hémoglobine et contiennent des restes de ribosome qui sont révélés par le bleu de crésyl brillant (par fluorescence sur les automates) sous forme d'un fin réticulum.

Valeurs usuelles

- ▶ Chez l'adulte : 25 à 100 G/L en l'absence d'anémie.
- ▶ Réticulocytose > 120 G/L.
- ▶ Réticulocypénie < 20 G/L.

Clinique

Il est inutile de doser les réticulocytes en cas d'anémie microcytaire, car la microcytose traduit un trouble de la synthèse de l'hémoglobine, donc évidemment une anomalie médullaire.

Le nombre de réticulocytes permet de classer les anémies normo- ou macrocytaires en « régénératives » (réticulocytose élevée) et « arégénératives » (réticulocytose basse).

Anémies régénératives

Les anémies régénératives ont deux causes :

- l'hémorragie interne ou externe ;
- l'hémolyse.

L'anémie qui succède à une hémorragie aiguë est rattachée à sa cause par le contexte clinique.

Une anémie hémolytique se reconnaît à l'élévation de la bilirubine non conjuguée, à la baisse de l'haptoglobine et l'augmentation des LDH.

La cause d'une hémolyse est évidente dans certaines circonstances : septicémie, paludisme, morsure de serpent, intoxication aiguë professionnelle ou alimentaire (champignons), etc. Sinon, le diagnostic d'une hémolyse repose sur le test de Coombs (*voir* Fiche « Coombs (test de -) »). S'il est positif, l'anémie est une anémie hémolytique immune.

Les anémies hémolytiques immunes aiguës compliquent une infection virale chez l'enfant (rougeole, rubéole, primo-infection à CMV, MNI) ou une pneumonie à mycoplasme chez l'adulte.

Les anémies hémolytiques chroniques à anticorps « chauds » ou « froids » compliquent une fois sur deux une hémopathie lymphoïde. Les anémies à anticorps de type complément isolé font rechercher en priorité un médicament immuno-allergisant (*voir* Fiche « Coombs (test de -) »).

Si le test de Coombs est négatif, il faut rechercher un déficit en G6PD (souvent révélé par la prise d'un médicament) par le dosage de l'enzyme sur le culot globulaire, une hémoglobinopathie par une électrophorèse, une élliptocytose, une schizocytose par l'examen attentif du frottis sanguin.

Anémies arégénératives

Les anémies arégénératives s'observent lorsque la moelle, bien que fonctionnelle, manque de substrats (folates, B12, etc.) ou lorsque les cellules médullaires sont incompetentes ou trop peu nombreuses. Leur diagnostic repose souvent sur le myélogramme.

Toutefois, avant de faire un myélogramme, il faut éliminer ;

- si l'anémie est normocytaire (VGM entre 85 et 95 fL) :
 - une insuffisance rénale chronique (la créatinine dépasse 150 $\mu\text{mol/L}$) ;
 - une insuffisance hypophysaire ;
 - un rhumatisme inflammatoire chronique ;
- si l'anémie est macrocytaire (VGM > 100 fL) :
 - une hypothyroïdie ;
 - une anémie de Biermer ;
 - une carence en folates chez un alcoolique.

En l'absence des causes précédentes, l'analyse de la moelle osseuse est indispensable.

Le myélogramme permet de porter le diagnostic d'infiltration médullaire par une leucémie aiguë, un myélome, un syndrome myélo- ou lympho-prolifératif, des métastases médullaires.

Si la moelle, non infiltrée, est riche et bloquée, il s'agit d'une myélodysplasie (la cellularité est normale mais l'hématopoïèse inefficace).

Si la moelle est pauvre ou déserte, le diagnostic d'aplasie médullaire toxique ou idiopathique est le plus probable (*voir* Fiche « Hémoglobine [diagnostic des anémies] »).

Rubéole

La rubéole est une maladie éruptive de l'enfance habituellement bénigne. Contractée pendant la grossesse, elle est grave en raison du risque de malformation qu'elle fait courir au fœtus.

Ce risque de malformations fœtales (neurosensorielles et cardiaques) est important avant 12 semaines d'aménorrhée (SA). Il est pratiquement nul passé 18 SA. Entre 12 et 18 SA, le risque est celui d'une surdité.

Le syndrome malformatif peut être détecté en anténatal par échographie, à la naissance mais aussi plusieurs années après. Il comprend des atteintes oculaires (cataracte), de l'oreille interne (surdité de perception), cardiaques (canal artériel, sténose pulmonaire) et nerveuses (retard psychomoteur).

En France, gr ce à la vaccination, l'incidence des rubéoles fœtales a grandement diminué.

Cinétique des anticorps

Au cours de la primo-infection rubéolique, les anticorps totaux apparaissent « avec l'éruption », soit 15 jours en moyenne après le contagé. Leur titre augmente « en 3 jours à 3 semaines » jusqu'à un plateau qui se maintient plusieurs mois puis redescend en quelques années jusqu'à un taux résiduel (généralement faible).

La réponse anticorps est faite :

- d'IgM présentes pendant 3 à 6 semaines après l'éruption, 5 à 8 semaines après le contagé pour ne plus jamais réapparaître même en cas de réinfection, témoignant donc d'une primo-infection ;
- d'IgG, qui persistent toute la vie.

Le titrage des anticorps qui se faisait classiquement par inhibition de l'h maggglutination (IHA) s'effectue aujourd'hui en ELISA ou en immuno-capture.

Clinique

Recherche de l'immunité rubéolique

L'examen sérologique chez les femmes ayant un projet de maternité permet de dépister celles qui sont séronégatives donc non protégées et de les vacciner avant une grossesse.

Le seuil de positivité est de 25 UI/mL en IHA de 10 UI/mL en ELISA. Une grossesse doit être évitée dans les 2 mois suivant la vaccination.

Recherche d'une rubéole chez une femme enceinte

La recherche d'anticorps IgG antirub oliques est obligatoire dès la première consultation prénatale. Si cette recherche est positive (IgG > 10 UL/mL

en ELISA), il est inutile de la renouveler : il n'y a pas de risque de primo-infection rubéolique.

Si elle est négative, une deuxième sérologie s'impose à 20 SA, qui sera interprétée en se fondant sur la cinétique des anticorps rappelée plus haut.

Une séroconversion (multiplication par 4 du titre des anticorps) et/ou la détection d'anticorps IgM (demandés dans un contexte de contage supposé ou d'éruption suspecte) d'IgG de faible avidité indiquent une rubéole maternelle.

Le diagnostic de l'infection fœtale est assuré par la mise en évidence par PCR de l'ARN viral dans le liquide amniotique après la 18^e SA et au minimum 6 semaines après la séroconversion maternelle. En cas de recherche négative, il est recommandé de titrer les IgM en immunocapture dans le sang fœtal après 22 SA.

Recherche d'une rubéole chez un nouveau-né

La rubéole congénitale est une infection chronique sévère. Chez un nouveau-né suspect de rubéole congénitale, il est nécessaire de titrer par immunocapture les anticorps IgM, témoins de l'infection *in utero* (les anticorps IgG peuvent provenir de la mère).

La recherche du virus par culture ou PCR dans les sécrétions pharyngées n'est pas nécessaire au diagnostic. Elle est cependant pratiquée pour suivre l'excrétion virale qui peut être prolongée (6 mois) et impose d'isoler le nouveau-né. Il n'y a pas de traitement antiviral actif vis à vis d'une rubéole congénitale.

Salmonelloses

Les salmonelles sont la cause, chez l'homme, des fièvres typhoïdes et paratyphoïdes et de gastro-entérites dites salmonelloses mineures.

Clinique

Fièvres typhoïdes et paratyphoïdes

Les fièvres typhoïdes et paratyphoïdes sont dues à des salmonelles (*Salmonella enterica*) strictement adaptées à l'homme : *S. typhi*, *S. paratyphi A*, *S. paratyphi C*. Elles sont rares en France, importées dans 90 % des cas (Afrique et Inde principalement).

Après une période d'incubation de 1 à 2 semaines survient une fièvre en plateau accompagnée de maux de tête, d'anorexie, d'un état de torpeur (« tymphos »), de diarrhée. Dans les formes plus graves peuvent survenir des perforations intestinales, des myocardites.

Une antibiothérapie appropriée permet la guérison en une dizaine de jours. La convalescence est parfois longue. Un portage chronique de salmonelle s'observe après guérison chez 2 à 5 % des patients (coproculture systématique après la guérison).

Gastro-entérites

Les gastro-entérites, dues majoritairement à *S. typhimurium* et *S. enteridis*, se manifestent sous la forme de cas isolés, d'épidémies communautaires, de toxi-infections alimentaires collectives ou TIAC (plus de 70 % des TIAC sont dues à des salmonelles).

Elles font suite à la consommation d'aliments contaminés consommés peu cuits, essentiellement les viandes (volailles principalement), les œufs et les produits laitiers.

La durée d'incubation, de 1 à 2 jours, dépend de la dose ingérée et des caractéristiques de la souche de salmonelle. Puis apparaissent une fièvre, une diarrhée, des vomissements et des douleurs abdominales. L'évolution est le plus souvent favorable en 3 à 5 jours sans traitement. Une antibiothérapie est généralement prescrite aux personnes âgées, aux nourrissons, aux immunodéprimés chez lesquels l'infection peut être sévère.

Diagnostic bactériologique

Le diagnostic de fièvre typhoïde repose sur l'hémoculture, positive dans 90 % des cas durant la première semaine. Les salmonelles poussent facilement sur milieux ordinaires.

Le diagnostic de gastro-entérite repose sur la coproculture. L'ensemencement se fait sur milieux sélectifs pour salmonelles et shigelles. L'espèce est reconnue sur ses caractères biochimiques déterminés après ensemencement d'une galerie standardisée. Le sérovar est ensuite précisé.

Le sérodiagnostic de Widal-Félix dont la sensibilité et la spécificité sont faibles est aujourd'hui abandonné.

Les fièvres typhoïdes et paratyphoïdes, les TIAC sont des maladies à déclaration obligatoire.

Sérotonine

La sérotonine, ou 5-hydroxytryptamine (5-HT), est synthétisée à partir du tryptophane par les neurones sérotoninergiques, les cellules chromaffines de l'intestin, les plaquettes. La sérotonine est principalement oxydée en acide 5-hydroxy-indole-acétique (5-HIAA) qui passe dans les urines.

Objectifs du dosage

Ce neurotransmetteur qu'est la sérotonine est impliqué dans des troubles divers mais il n'est dosé que dans le cadre du diagnostic et du suivi des tumeurs carcinoïdes.

Précautions de prélèvement

Avant le prélèvement, éviter le paracétamol et les aliments riches en tryptophane : ananas, avocats, bananes, chocolat, fruits secs, kiwis, pamplemousses, tomates.

Prélever sur héparine en tube plastique (le verre provoque une adhérence plaquettaire et une libération de 5-HT et l'absence d'anticoagulant entraîne des pertes de 5-HT).

Les urines de 24 heures sont recueillies dans un récipient en plastique sur 10 mL d'acide chlorhydrique 6 N ou 12 N afin d'abaisser le pH autour de 2, et conservées à l'abri de la lumière.

Valeurs usuelles

- ▶ Sang total : 5-HT : 0,50-1,50 $\mu\text{mol/L}$ (100 à 300 $\mu\text{g/L}$).
- ▶ Urines : < 8 mg ou < 50 $\mu\text{mol/24 h}$ ou < 3,60 $\mu\text{mol/mmol}$ de créatinine.

Clinique : tumeurs carcinoïdes

Les tumeurs carcinoïdes sont des tumeurs neuroendocrines d'évolution lente, siégeant principalement dans le tube digestif (appendice, 40 % des cas ; grêle, 30 % des cas ; côlon, 15 % des cas) ou les bronches. Elles produisent diverses substances dont la sérotonine. Lorsque la sécrétion de sérotonine est importante, elle provoque un syndrome carcinoïde associant flushes cutanés (orages vasomoteurs), douleurs abdominales, diarrhée motrice et, à la longue, une endocardite fibroblastique du cœur droit.

La survenue d'un syndrome carcinoïde est de mauvais pronostic car il est l'expression d'une forte masse tumorale avec souvent des métastases hépatiques et ganglionnaires. La sérotonine est très élevée dans le sang (> 1,5 mg/L). L'élimination urinaire de 5-HIAA est massive.

Sida voir VIH

Sodium sanguin

Le sodium est le cation le plus important du secteur extracellulaire dans lequel il se trouve sous forme de chlorures et de bicarbonates. Les sels de sodium constituent les principaux électrolytes osmotiquement actifs du secteur extracellulaire, de sorte que les variations de l'eau et du sodium sont étroitement liées.

Valeurs usuelles

► 138 à 142 mmol/L.

Natrémie/osmolalité plasmatique

La natrémie est à l'origine de 95 % de l'osmolalité efficace extracellulaire. Toutefois la natrémie ne reflète pas l'osmolalité efficace lorsque se trouve dans le sang une forte proportion de substances osmotiquement actives, comme le glucose. Dans ce cas, il se produit un appel d'eau du secteur cellulaire vers le plasma qui abaisse la concentration de sodium. La natrémie donne à penser que l'osmolalité plasmatique est diminuée alors qu'elle ne l'est pas.

En cas d'hyperglycémie par exemple, toute augmentation de la glycémie de 5,5 mmol/L provoque une diminution de la natrémie de 1,6 mmol/L selon Katz. Il faut alors calculer la natrémie corrigée :

- Na mesurée (mmol/L) + $0,3 \times (\text{Glycémie en mmol/L} - 5)$.
- Ou : Na mesurée (mmol/L) + $1,6 \times (\text{Glycémie en g/L} - 1)$.

Hyponatrémie (sodium sanguin < 135 mmol/L)

L'hyponatrémie est un désordre fréquent, le plus fréquent des troubles électrolytiques chez les malades hospitalisés.

Signes

L'hyponatrémie est rarement symptomatique et c'est habituellement une découverte d'examen systématique tout au moins au cours des hyponatrémies chroniques.

Lorsque l'hyponatrémie se constitue rapidement (en moins de 48 heures), les signes d'une « intoxication par l'eau » s'observent pour des valeurs aux environs de 125 mEq/L : nausées, vomissements, dégoût de l'eau.

Pour des valeurs plus basses encore, un œdème cérébral peut se constituer, à traiter d'urgence. Il se révèle par des céphalées, une agitation, des troubles de la vigilance.

Une hyponatrémie s'interprète en appréciant le volume du secteur extracellulaire.

Hyponatrémies hypervolémiques ou hyponatrémies de dilution (hyperhydratation globale)

Dans ces situations, d'importantes inflations hydriques et sodées avec un excès d'eau supérieur à l'excès de sel, les barorécepteurs artériels perçoivent une diminution de pression. En réponse à cette « hypovolémie efficace » ou « relative », ils annulent l'effet inhibiteur de l'hyponatrémie sur la sécrétion d'hormone antidiurétique (ADH).

Le diagnostic est facile porté sur une prise de poids, des œdèmes, un hémocrite diminué, une hypoprotidémie. L'hyponatrémie est notée au cours d'une insuffisance cardiaque, d'une cirrhose avec ascite, d'un syndrome néphrotique ou d'une insuffisance rénale aiguë ou chronique lorsque les apports sodés excèdent les capacités d'excrétion sodée. L'hyponatrémie est aggravée par les diurétiques thiazidiques qui, souvent prescrits dans ces cas, altèrent les mécanismes de dilution de l'urine.

Hyponatrémies hypovolémiques (déshydratation extracellulaire)

Ces hyponatrémies, parfois qualifiées « de déplétion », ont pour point de départ une déshydratation extracellulaire isotonique. L'hyponatrémie n'est pas directement en rapport avec les pertes sodées ; elle est due au fait que les patients continuent de boire (ou sont perfusés par des solutions pauvres en sel) alors que leurs capacités de dilution de l'urine sont altérées.

La déshydratation extracellulaire se manifeste par une perte de poids, une tachycardie, une hypotension orthostatique, un pli cutané, des veines plates, un hémocrite élevé $> 0,5$, une hyperprotidémie > 75 g/L, une insuffisance rénale fonctionnelle. L'hyponatrémie s'associe souvent à d'autres anomalies électrolytiques : acidose (diarrhée), alcalose (vomissements), hyperkaliémie (insuffisance surrénale).

Les pertes peuvent être urinaires ou digestives.

Pertes urinaires

En cas de pertes urinaires, la natriurie est inadaptée, haute, supérieure à 30 mmol/L, le rapport Na/K urinaire est > 1 , témoignant d'une excrétion sodée, les urines sont abondantes.

Les pertes sodées urinaires peuvent être secondaires à une polyurie osmotique (diabète), une reprise de diurèse après IRA ou levée d'obstacle urinaire, ou néphrite toxique (abus d'analgésiques), à d'exceptionnelles néphrites interstitielles avec pertes de sel.

La majorité de ces hyponatrémies par pertes urinaires s'observe au cours des traitements par thiazidiques qui diminuent les capacités d'excrétion rénale de l'eau libre. Il est important de limiter chez les patients ainsi traités les perfusions de solutés hypotoniques et de leur recommander de ne pas boire exagérément (contrairement à ce qui est souvent conseillé au sujet âgé).

Pertes digestives

En cas de pertes digestives, la natriurie est adaptée, basse, inférieure à 10 mmol/L, le rapport Na/K urinaire < 1 , ce qui indique que le sodium est réabsorbé, les urines sont rares.

Les pertes digestives sont provoquées par les vomissements, les aspirations digestives prolongées, les diarrhées abondantes, les fistules digestives, les ponctions d'ascite répétées.

Hyponatrémies euvolémiques

Les hyponatrémies avec secteur extracellulaire normal sont de deux types :

- les unes sont dues à des apports d'eau pure excessive : potomanie, buveurs de bière, perfusions hypotoniques (+++) ; dans ces cas, l'osmolalité urinaire est basse, le rapport U/P_{osm} est < 1 ;
- les autres sont dues à un syndrome de sécrétion inappropriée de l'ADH (SIADH).

Le SIADH est une hypotonie plasmatique provoqué par une sécrétion d'hormone antidiurétique, inappropriée. L'hyponatrémie hypotonique à volume extracellulaire normal coexiste avec une natriurèse conservée (> 30 mmol/L) et des urines anormalement concentrées : l'osmolalité urinaire est toujours > 100 mOsm/kg H_2O (niveau auquel elle devrait descendre) de l'ordre de 200 ou 300 mOsm/kg. Le rapport U/P_{osm} est > 1 .

Le syndrome de sécrétion inappropriée d'ADH est très fréquent. Il peut être dû à la libération d'hormone antidiurétique (ou d'une substance ADH-like) par une tumeur maligne (syndrome de Schwartz et Bartter), une affection pleuropulmonaire non tumorale (pneumonie). Il peut être secondaire à une lésion cérébro-méningée, à des facteurs psycho-émotionnels ou

médicamenteux altérant le fonctionnement des centres hypothalamiques de sécrétion de l'ADH.

Il est d'observation courante dans les suites opératoires marquées par l'anxiété et la douleur, chez les patients soumis à d'abondantes perfusions hypotoniques, ainsi que chez les sujets âgés multimédicamenteux ou bien hyperhydratés à l'occasion d'une canicule.

Principales causes du syndrome de sécrétion inappropriée d'ADH.

Cancers	Cancer bronchique à petites cellules Cancer du pancréas, de la vessie, de la prostate Lymphomes Mésothéliomes
Atteintes du système nerveux	Traumatismes crâniens, tumeurs cérébrales, AVC Méningites, méningoencéphalites, hémorragies méningées
Pneumopathies	Pneumonies bactériennes et virales BPCO évoluées Ventilation artificielle
Médicaments	Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, Opiacés, tégrétol, carbamazépine Vincristine

Hypernatrémie (sodium sanguin > 145 mmol/L)

L'hypernatrémie est beaucoup plus rare que l'hyponatrémie.

Signes

L'hypernatrémie se traduit par une chute de poids, une sécheresse de la bouche, une soif impérieuse ; fièvre et polyurie sont fréquentes.

L'hyperchloronatrémie s'accompagne d'une hyperosmolalité plasmatique.

Causes

Une hypernatrémie peut résulter d'un apport excessif en sodium : perfusion excessive de sérum salé, alcalinisation trop brutale avec un sel de sodium.

En pratique courante, elle est due à des pertes d'eau. Ces pertes peuvent être :

- rénales (diabète insipide vrai par lésion d'encéphalo-hypophysaire ou néphrogénique, polyurie osmotique d'un diabète sucré mal équilibré) ;
- respiratoires (intubés, trachéotomisés, voyageurs exposés à une atmosphère chaude et sèche) ;
- ou cutanées (coup de chaleur).

Toute hypernatrémie entraîne immédiatement une sensation de soif, sensation qui est un signe d'alerte extrêmement puissant et solide, disparaissant rarement. Si la soif est étanchée, la correction de la déshydratation fait disparaître l'hypernatrémie.

Celle-ci ne s'observe donc que chez des patients privés de la possibilité de boire : nourrissons, vieillards confus, patients comateux, grabataires abandonnés, opérés mal surveillés.

Spermogramme

Le spermogramme est l'un des premiers examens à pratiquer chez un couple stérile.

Technique

Le sperme est recueilli après 3 à 4 jours d'abstinence. Une abstinence plus longue diminue la mobilité ; plus courte, elle diminue le nombre des spermatozoïdes. Le recueil se fait par masturbation de préférence au laboratoire ou, en cas de réticence du patient, au domicile, à condition d'apporter le sperme au laboratoire dans l'heure et de le transporter à la chaleur du corps entre 20 et 37 °C.

L'examen est pratiqué après avoir placé le sperme au bain-marie à 37 °C jusqu'à liquéfaction. Le volume de l'éjaculat est mesuré ainsi que le pH. On note l'aspect, la viscosité.

La mobilité des spermatozoïdes est appréciée au microscope à contraste de phase équipé d'une platine chauffante et notée selon les quatre classes de l'OMS.

Le nombre des spermatozoïdes est établi par numération après dilution adaptée. Leur morphologie est précisée, selon la classification de David, après étalement et coloration. Leur vitalité est jugée après coloration vitale.

Valeurs usuelles

Les valeurs de normalité permettant d'affirmer qu'un sperme est fécond ne sont pas définitivement établies. Les critères de l'OMS sont les suivants (1993).

- ▶ Volume de 2 à 5 mL, aspect opalescent, se liquéfie en moins de 30 minutes.
- ▶ pH : compris entre 7,2 et 7,8.
- ▶ Numération : contient entre 40 à 200 millions de spermatozoïdes par μL , des leucocytes et quelques cellules.
- ▶ Mobilité : après l'émission, 80 % des spermatozoïdes sont mobiles. À 1 heure, au moins 60 % se déplacent encore, à 3 heures, 50 %.
- ▶ Morphologie : des formes anormales sont présentes mais il y a moins de 35 % d'anomalies de la tête, moins de 20 % d'anomalies du flagelle.
- ▶ Taux du fructose : compris entre 1 et 5 g/L (soit 5,5 à 27,5 mmol/L).

Interprétation

L'interprétation d'un spermogramme est toujours délicate car nombreuses sont les fluctuations de la spermatogenèse, qui est sensible à plusieurs facteurs (infections, baisse de l'état général, état dépressif, etc.). Il ne faut pas

conclure à une baisse de la fertilité masculine sur un seul spermogramme, mais pratiquer deux à trois spermogrammes, à 1 mois d'intervalle.

Azoospermie

Elle se définit par l'absence de spermatozoïdes. Elle peut être sécrétoire (hypogonadisme hypothalamo-hypophysaire, syndrome de Klinefelter, séquelles d'orchite bilatérale ou de cryptorchidie) ou excrétoire (obstruction congénitale ou acquise des canaux).

Oligospermie

Définie par un nombre de spermatozoïdes inférieur à 20 millions/mL, elle est qualifiée de sévère au-dessous de 5 millions/mL. Pour certains, seules les oligospermies inférieures à 5 millions/L sont source d'infertilité.

Asthénospermie

Elle se caractérise par une mobilité inférieure à 50 % après 1 heure ou moins de 30 % après 3 heures. La mobilité semble être un facteur important du pouvoir fécondant.

Tératospermie

Elle peut consister en une absence d'acrosomes (ce qui interdit aux spermatozoïdes de pénétrer l'ovocyte) ou en un défaut de structure du flagelle (ce qui interdit aux spermatozoïdes toute motilité).

Test post-coïtal de Hühner

Il consiste à étudier la survie des spermatozoïdes dans la glaire de la partenaire, 4 à 8 heures après un rapport en période ovulatoire.

La glaire est prélevée après pose d'un spéculum. Sa cristallisation est étudiée sur un frottis séché à l'air : la cristallisation en feuille de fougère indique une bonne imprégnation œstrogénique. Au microscope sont évalués le nombre et la mobilité des spermatozoïdes par champ. Il y a normalement 5 ou 6 spermatozoïdes par champ et leur mobilité est satisfaisante.

En cas de pyospermie (présence de leucocytes altérés), faire une spermoculture.

Syphilis

La syphilis est rare en France (environ 400 cas de syphilis précoce par an, chez des hommes dans 85 % des cas) mais peut être grave si elle est méconnue.

Sauf dans les tout premiers jours du chancre, le diagnostic de la syphilis, cette « grande simulatrice », repose sur la sérologie, le tréponème n'étant pas cultivable.

Le diagnostic sérologique fait appel à deux sortes de méthodes, les unes utilisant des antigènes lipidiques non spécifiques, les autres des extraits de tréponème, spécifiques. En France, en accord avec la réglementation, on a recours à l'association d'une réaction à base d'antigènes non tréponémiques, le VDRL, et une réaction spécifique, TPHA. Des tests ELISA existent (ELISA IgG ou IgG/IgM) mais sont peu utilisés en pratique clinique.

Tests

Test utilisant des antigènes non tréponémiques : VDRL

Le VDRL détecte des anticorps réagissant contre un antigène lipidique présent dans le tréponème pâle mais aussi dans le cœur de bœuf d'où il est extrait (« cardiopolipine »).

C'est un test simple et fiable, mais n'étant pas spécifique, il peut être positif dans des affections libérant des antigènes lipidiques comme le lupus, les hépatites chroniques, le syndrome des antiphospholipides, etc.

Le VDRL se positive vers le 15^e jour du chancre. Son titre augmente progressivement pour atteindre son maximum au 3^e mois de la syphilis secondaire.

Tests utilisant des antigènes tréponémiques

TPHA (*Treponema pallidum Hemagglutination Assay*)

Ce test recherche l'hémagglutination par le sérum du malade de globules rouges de mouton ayant adsorbé un extrait tréponémique. Spécifique, automatisable, il est très utilisé.

Le TPHA se positive vers le 10^e jour du chancre. Il reste positif pendant plusieurs années, même chez un malade correctement traité.

FTA (*Fluorescent Treponema Antibody*)

Le FTA utilise comme antigène des tréponèmes fixés sur lame. Il détecte au microscope à fluorescence les anticorps du sérum fixés sur les tréponèmes au moyen d'anti-globulines marquées avec un fluorochrome. La spécificité du test FTA peut être accrue en absorbant au préalable le sérum du patient sur un

extrait de tréponème de Reiter de façon à neutraliser les anticorps de groupe : FTA absorbé ou FTAabs. Le FTAabs-IgM détecte les anticorps de type IgM.

Le FTA, très sensible et très spécifique, est le premier à se positiver (7^e jour du chancre), mais il est coûteux et n'est réalisé que dans des laboratoires spécialisés. Il est le seul indiqué pour le dépistage de la syphilis du nouveau-né.

Résultats

Les résultats sont rendus de façon qualitative (« 0 » à « +++ »). Lorsqu'une réaction est positive, le titre des anticorps est déterminé par dilutions successives du sérum de raison 2 (1/80, 1/160, 1/320, etc.).

Clinique

Syphilis primaire

Le chancre survient 3 semaines après le contage en moyenne (« de 10 à 100 jours »). C'est une ulcération régulière, bien limitée, indolore, reposant sur une base indurée. Avant le 7^e jour, l'examen de la « sérosité de seconde venue » au microscope à fond noir permet de mettre en évidence des tréponèmes dans le chancre et de faire le diagnostic de syphilis, à un stade présérologique (peu usité, peu sensible, peu spécifique).

Le 7^e jour, le FTA-IgM se positive. Le TPHA se positive vers le 10^e jour, le VDRL vers le 15^e jour.

Syphilis secondaire

La syphilis secondaire se manifeste 2 mois environ après le contage et 6 semaines après le chancre, sous la forme d'une éruption maculaire non prurigineuse prédominant sur le tronc (roséole) ou de papules palmo-plantaires évocatrices.

À ce stade tous les tests sérologiques, tréponémiques et non tréponémiques, sont positifs avec des titres d'anticorps élevés.

Syphilis latente

Au stade de syphilis latente, la positivité du VDRL et du TPHA rend le diagnostic aisé mais, avec le temps, les titres diminuent et l'interprétation des sérologies devient parfois difficile.

Syphilis tertiaire

La neurosyphilis peut être présente aux stades secondaire et tertiaire sous la forme d'une méningite chronique avec ou sans atteinte des nerfs crâniens, tardivement d'une « PG », d'un tabès.

En cas de neurosyphilis, les anticorps sont recherchés dans le LCR. Mais comme les anticorps TPHA diffusent du sang vers le LCR, ce test est ininterprétable. Mieux vaudrait utiliser le FTAabs. En pratique, c'est le VDRL qui est utilisé.

Syphilis néonatale

Pour reconnaître une syphilis néonatale, il est indispensable de rechercher les anticorps de type IgM (FTAabs-IgM ou ELISA IgM) pour différencier les anticorps antitréponémiques du nouveau-né de ceux reçus passivement de la mère.

Suivi du traitement

L'efficacité du traitement est jugée à l'aide de réactions quantitatives (VDRL + TPHA), aux 3^e, 6^e et 12^e mois. Le VDRL est le premier à se négativer après traitement ; c'est un bon marqueur de l'efficacité de celui-ci. Le titre du VDRL doit être divisé par 4 à 3 mois, par 16 à 6 mois. La négativation du VDRL se produit habituellement dans les 2 ans pour une syphilis primo/secondaire, dans les 5 ans pour une syphilis latente (90 % des cas).

La persistance du TPHA à un taux faible est très fréquente et peut être interprétée comme une « cicatrice sérologique ». Il y a donc peu d'intérêt à surveiller le TPHA comme le veut la coutume.

Chez les personnes exposées ayant une lésion cutanéomuqueuse suspecte, toute nouvelle remontée des anticorps traduit une réinfection. Toute réinfection même purement sérologique doit être traitée.

Réglementation

En France, le dépistage de la syphilis est réglementaire dès le diagnostic de grossesse. Le risque de transmission est d'autant plus grand que l'infection est plus précoce. L'infection fœtale est grave d'autant plus grave qu'elle survient après 16 SA.

Le dépistage de la syphilis est obligatoire sur les dons de sang. Il repose sur le TPHA ou les tests ELISA.

Petit tableau d'interprétation sérologique :

TPHA (-), VDRL (-)	Absence de syphilis Syphilis primaire avant le 10 ^e jour
TPHA (-), VDRL (+) à (+++)	Faux positif
TPHA (+), VDRL (-)	Syphilis guérie Syphilis tertiaire
TPHA (+), VDRL (+) à (+++)	Syphilis Tréponématose non vénérienne

TPHA et FTA sont spécifiques du genre *Treponema* mais pas de l'espèce *T. pallidum*. À l'heure actuelle, il n'existe pas de technique sérologique permettant de distinguer une syphilis d'une tréponématose endémique (pian, bégel, pinta).

T3, ou triiodothyronine

Deuxième hormone thyroïdienne, la triiodothyronine, hormone thyroïdienne la plus active, est sécrétée par le corps thyroïde mais résulte pour l'essentiel (80 %) de la désiodation de la T4 par les tissus périphériques (foie, rein, muscles, cerveau), désiodation qui n'est pas régulée par la TSH.

La T3 inverse, ou *reverse* (rT3), isomère inactif de la T3, est issue également de la conversion extrathyroïdienne de la T4 mais sous l'action d'autres monodéiodases.

La T3 est liée dans le sang à une protéine porteuse : la *Thyroxin Binding Globulin* (TBG). La T3 libre et la TBG peuvent être dosées.

Valeurs usuelles

T3

En moyenne, chez l'adulte.

▶ T3 totale : 0,7 à 2,2 ng/mL (1 à 3,5 nmol/L).

▶ T3 libre : 2 à 5,6 pg/mL (3 à 8,5 pmol/L).

Facteur de conversion :

▪ $\text{pg/mL} \times 1,53 = \text{pmol/L}$.

TBG

▶ 12 à 28 mg/L.

Clinique

Le dosage de la T3 est rarement indiqué.

Il explore mal la fonction thyroïdienne car la concentration de T3 est, pour l'essentiel, le reflet d'une production périphérique.

Les hyperthyroïdies à T3 pures sont rares. Elles sont soupçonnées lorsque, dans un adénome thyroïdien, la T4 libre est normale alors que la TSH est abaissée.

Le dosage de la T3 n'est pas suffisamment sensible pour diagnostiquer l'hypothyroïdie : la concentration en T3 reste longtemps normale dans l'hypothyroïdie même lorsqu'elle est déjà profonde.

Il n'y a pas lieu de doser la T3 plutôt que la T4 libre pour adapter les doses de thyroxine chez un patient traité pour hypothyroïdie.

Chez les patients en proie à une maladie sévère et/ou hospitalisés depuis longtemps, la T3 est souvent basse. Ce syndrome de « basse T3 » est caractérisé par une baisse de la concentration plasmatique de fT3 due à une

accentuation de la conversion périphérique de T4 en *reverse* T3 (rT3) — dépourvue d'activité hormonale — au lieu de T3. Ce syndrome ne doit pas être pris pour une hypothyroïdie : la TSH est normale. La rT3 peut être dosée (normale entre 80 et 250 pg/mL ou 120 et 380 pmol/L).

T4 libre, ou thyroxine libre (fT4, T4L)

La thyroxine ou T4, représente 80 % de la production hormonale de la thyroïde. Sa synthèse est régulée par la TSH, elle-même sous le contrôle de la TRH. Elle circule dans le plasma liée à des protéines vectrices (*Thyroxin Binding Globulin* et *Thyroxin Binding preAlbumine*). La fraction libre (*free T4* ou fT4), bien que quantitativement très faible (0,05 % de la T4), est la seule active.

C'est la T4 libre, insensible aux protéines de transport et aux médicaments, qui est mesurée pour évaluer la fonction thyroïdienne.

Indications du dosage

- Évaluer une hyperthyroïdie ou une hypothyroïdie.
Pour l'assurance maladie, le dosage isolé de TSH est suffisant pour le diagnostic et la surveillance des dysthyroïdies dans la quasi-totalité des cas. Aussi ne rembourse-t-elle le dosage de la T4 que dans les cas suivants :
 - 2 à 3 premiers mois du traitement d'une hyperthyroïdie puis lors de la surveillance des hyperthyroïdies traitées par antithyroïdiens de synthèse seuls ;
 - suivi initial des patients recevant une thérapie de remplacement par thyroxine tant que la TSH est augmentée ;
 - rares situations où une maladie hypophysaire ou hypothalamique est soupçonnée.

Valeurs usuelles

Thyroxine libre (fT4)

En moyenne (variable selon les techniques de dosage).

- ▶ Chez l'adulte : 9,5 à 20 pg/mL (12 à 24 pmol/L).
- ▶ Chez l'enfant :
 - 1 mois à 2 ans : 8 à 20 pmol/L ;
 - a2 à 10 ans : 10 à 26 pmol/L.

Facteur de conversion :

- $\text{pg/mL} \times 1,28 = \text{pmol/L}$.

Clinique

Hyperthyroïdies

Signes

Les signes d'une hyperthyroïdie sont : l'amaigrissement, quasi constant contrastant avec un appétit conservé, la thermophobie, la tachycardie

sinusale, parfois un tremblement des extrémités, une exophtalmie en cas de maladie de Basedow.

Le diagnostic d'hyperthyroïdie est affirmé par le dosage de la TSH, toujours diminuée, en dessous de 0,1 mUI/L ou indosable, dans les thyrotoxicoses d'origine primitivement thyroïdienne, c'est-à-dire dans l'immense majorité des hyperthyroïdies.

Le dosage de la T4 libre apprécie l'importance de l'hyperthyroïdie :

- la fT4 est augmentée > 35 pg/mL dans l'hyperthyroïdie franche ;
- elle est normale lorsque l'hyperthyroïdie est « infraclinique » ou « fruste ».

La baisse de la TSH s'accompagne souvent d'une leuco-neutropénie, d'une hypocholestérolémie, d'une tendance à l'hyperglycémie.

Causes

Hyperthyroïdie primaire

L'hyperthyroïdie la plus fréquente est la *maladie de Basedow*, conséquence d'une stimulation permanente et non régulée de la glande thyroïde par des autoanticorps se fixant sur les récepteurs de la TSH. Elle se traduit par un goitre homogène, élastique, diffus, par une exophtalmie avec rétraction de la paupière supérieure, un myxœdème pré tibial rare mais pathognomonique (voir Fiche « Anticorps anti-récepteurs de la TSH »).

Chez la femme âgée, l'hyperthyroïdie est souvent due à un *goitre nodulaire* où le ou les nodules sécrètent de la thyroxine en échappant à la régulation par la TSH. L'examen du corps thyroïde découvre un ou plusieurs nodules fermes, mobiles, indolores, hypervascularisés en échographie, chauds, hyperfixants sur un parenchyme éteint en scintigraphie.

L'hyperthyroïdie peut aussi être *secondaire* :

- à une thyroïdite, virale (de De Quervain), du *post-partum* ;
- à une surcharge en iode après injections de produits de contraste iodés ou traitement par l'amiodarone (Cordarone®) (voir Fiche « Iode (iodurie) ») ;
- à une thyrotoxicose factice (voir Fiche « Thyroglobuline »).

Hyperthyroïdie hypothalamo-hypophysaire (ou centrale)

Lorsque, de façon très exceptionnelle, T4 libre et TSH sont toutes deux élevées, une hyperthyroïdie dépendante de la TSH est suspectée, liée à :

- un adénome hypophysaire à TSH : la TSH est élevée et non stimulable par la TRH, l'adénome visible en IRM ;
- un syndrome de résistance hypophysaire aux hormones thyroïdiennes : la TSH est stimulable, l'imagerie est négative.

Hypothyroïdies

Signes

L'hypothyroïdie est souvent asymptomatique ou révélée par des symptômes peu spécifiques comme une fatigue, une constipation, une prise de poids, un syndrome du canal carpien..., la prescription d'un dosage de la

TSH étant devenue quasi systématique. Lorsque l'hypothyroïdie est plus prononcée, elle est reconnue sur des signes cutanés (peau pâle, jaunâtre, dépilée, sèche), une infiltration du visage, une bradycardie.

Le diagnostic d'hypothyroïdie est assuré par le dosage de la TSH, toujours élevée dans les hypothyroïdies primaires, de loin les plus fréquentes. Le dosage de la T4 libre permet de juger de la profondeur de l'hypothyroïdie. Elle est :

- abaissée dans l'hypothyroïdie patente, avec une TSH franchement élevée > 10 mUI/L ;
- normale dans l'hypothyroïdie fruste (ou infraclinique), avec une TSH entre 4 et 10 mUI/L.

Une anémie macrocytaire, une hyper-LDL-cholestérolémie, une augmentation des CPK, une hyponatrémie sont souvent constatées.

Causes

Hypothyroïdie primaire

Chez l'adulte, l'hypothyroïdie primaire ou basse peut résulter du traitement d'une hyperthyroïdie, d'un traitement par les interférons, le lithium ou l'amiodarone (Cordarone®) (2 % des traitements par la Cordarone®).

Habituellement, elle est due à une thyroïdite auto-immune (thyroïdite chronique lymphocytaire) :

- thyroïdite de Hashimoto, révélée par un goitre hétérogène en échographie avec des îlots hyperéchogènes et un titre élevé d'anticorps anti-TPO (voir Fiche « Anticorps antithyroïdiens ») ;
- thyroïdite atrophique, proche de la thyroïdite de Hashimoto mais sans goitre ;
- thyroïdite auto-immune du *post-partum*, récessive dans l'année, parfois difficile à identifier en raison de la baisse physiologique de la FT4 au cours de la grossesse.

Elle peut aussi être la conséquence d'une thyroïdite de De Quervain (granulomatose virale), thyroïdite marquée par un petit goitre inflammatoire et douloureux, l'absence d'anticorps antithyroïdiens, une thyrotoxicose initiale évoluant secondairement vers l'hypothyroïdie.

Chez l'enfant, l'hypothyroïdie primaire est due le plus souvent à une dysgénésie thyroïdienne (athyréose, ectopie thyroïdienne souvent linguale) et, dans 20 % des cas, à des troubles congénitaux de l'hormonogénèse à transmission autosomique récessive. C'est une urgence qui est dépistée par le dosage systématique de la TSH au quatrième jour de vie (voir Fiche « Guthrie (test de -) »).

Hypothyroïdie hypothalamo-hypophysaire (ou centrale)

De rares hypothyroïdies sont d'origine centrale hypothalamo-hypophysaire, secondaires à des tumeurs hypothalamo-hypophysaires (adénomes, craniopharyngiomes, méningiomes), à des séquelles de méningite, de trauma crânien, de radiothérapie... C'est dans ce contexte neurochirurgical

que le bilan systématique des fonctions hypophysaires (comportant le dosage de la fT4) met en évidence une hypothyroïdie :

- la fT4 est basse ;
- la TSH est :
 - soit inadaptée : basse ou normale ;
 - soit légèrement élevée (restant proche de 10-12 mUI/L) lorsque l'hypophyse sécrète une TSH de mauvaise qualité, ce qui est souvent le cas lorsque prédomine l'atteinte hypothalamique.

Taux de prothrombine ou temps de Quick – Temps de prothrombine

Le temps de Quick explore la voie « extrinsèque » (exogène) de la coagulation : c'est le seul test à explorer cette voie. Il est allongé en cas de déficit constitutionnel ou acquis en facteurs II, V, VII, X et/ou en fibrinogène.

Méthode

Le temps de Quick est le temps de coagulation d'un plasma citraté, recalcié en présence d'un réactif, la thromboplastine, qui active le X et, jouant le rôle d'activateur tissulaire de la coagulation, court-circuite l'intervention des facteurs XII, XI et IX. La mesure s'effectue à l'aide d'appareils automatiques.

Précautions de prélèvement

Comme pour tout test de l'hémostase, il est indispensable de respecter les précautions suivantes.

Le patient doit être de préférence à jeun. Un petit-déjeuner sans matières grasses peut être autorisé. En dehors d'un contexte d'urgence, le prélèvement est effectué le matin.

Le sang est recueilli par ponction veineuse, non sur cathéter (risque d'activation de la coagulation). En cas de nécessité absolue, le sang peut être prélevé sur cathéter après rejet des 5 à 10 premiers millilitres de sang.

Si d'autres prélèvements sont demandés, le tube destiné à l'étude de l'hémostase est prélevé en dernier en utilisant l'écoulement des premiers millilitres de sang pour d'autres analyses.

Le sang est prélevé sur citrate à la concentration de 3,2 %, soit 1 volume de citrate pour 9 volumes de sang. Le citrate doit être tamponné à pH 5,1 à 5,3 de façon à assurer un pH entre 7,3 et 7,45 dans l'échantillon plasmatique. Un recueil sur tube CTAD (citrate, théophylline, adénine, dipyridamole) est possible. Tout autre anticoagulant est proscrit.

L'utilisation de tubes en verre siliconé est recommandée. Il est important de respecter le volume de sang à prélever tel qu'il est indiqué sur le tube fourni par le laboratoire.

L'utilisation du garrot doit être limitée à moins d'une minute (recommandation du Groupe d'études sur l'hémostase et la thrombose, GEHT).

Le sang doit être homogénéisé par 8 à 10 retournements successifs.

Avant d'interpréter un temps de Quick, il convient de s'assurer que le malade n'est pas sous héparine ou que les réactifs utilisés contiennent un inhibiteur de l'héparine capable de rendre le temps de Quick insensible aux

concentrations d'héparine dues aux traitements hépariniques. Le fibrinogène doit être > 1 g/L (car les plasmas qui contiennent trop peu de fibrinogène ne coagulent pas bien). Mesurer si besoin le temps de thrombine.

Valeurs usuelles

Temps de Quick

► Le temps de Quick (TQ) normal est compris entre 12 et 14 s selon les réactifs utilisés.

Taux de prothrombine

En France, les résultats sont plus souvent exprimés en pourcentage par rapport à un témoin (taux de prothrombine). Il est permis de le regretter car cette présentation n'est pas sans inconvénient.

► Le taux de prothrombine (TP) est normalement supérieur à 70 %.

INR

Pour la surveillance d'un traitement anticoagulant par les antivitamine K les résultats du TP sont exprimés en INR (*International Normalized Ratio*), qui pallie les inconvénients de l'absence de standardisation des réactifs et limite les différences observées entre deux laboratoires.

L'INR est un rapport entre deux temps de coagulation (celui du plasma à tester et celui d'un plasma témoin) élevé à la puissance ISI (indice de sensibilité international, spécifique de la thromboplastine utilisée) (voir Fiche « INR »).

► L'INR normal est compris entre 1 et 1,30.

Clinique

Traitements par les antivitamine K

La surveillance des traitements par les antivitamine K (AVK) utilise le TP puisque trois des quatre facteurs déprimés par les anticoagulants oraux, les facteurs II, VII et X, sont mesurés par le TP. Le mode d'expression utilisé est alors l'INR.

L'INR cible se situe entre 2 et 4 (entre 2 et 3 pour la pathologie veineuse, entre 3 et 4,5 chez les porteurs de valves) (voir Fiche « INR »).

Les contrôles doivent être répétés fréquemment au début du traitement ; ensuite ils peuvent être espacés. On demandera, par exemple, un contrôle tous les 2 jours jusqu'à l'obtention d'un équilibre thérapeutique confirmé par deux examens successifs, puis tous les 4 jours les 2 semaines suivantes, puis toutes les semaines et enfin tous les mois.

Lorsque les AVK sont prescrits en relais d'une héparinothérapie initiale, ils sont introduits dès le premier jour de l'héparinothérapie en commençant par 1 comprimé par jour. Le premier contrôle de l'INR a lieu 48 heures après

l'introduction de l'AVK dont la dose est modifiée par quart de comprimé. Le traitement héparinique est arrêté lorsque l'INR reste dans la fourchette désirée à deux contrôles consécutifs à 24 heures d'intervalle.

Les nouveaux anticoagulants actifs par voie orale, inhibiteurs directs de la thrombine (dabigatran, Praxada®) ou du facteur Xa (rivaroxban, Xarelto®), ne nécessitent pas de contrôle biologique.

Objectifs des traitements anticoagulants par AVK.

Indications	INR	Durée du traitement
Fibrillation atriale	2-3	Celle de la fibrillation
Infarctus du myocarde	2-3	3 mois
Prothèse valvulaire biologique ou mécanique sans facteur de risque embolique	2-3	À vie
Traitement curatif d'une thrombose veineuse ou d'une embolie pulmonaire	2-3	6 mois
Valvulopathie mitrale avec dilatation ou thrombus de l'oreillette gauche	3-4,5	À vie
Prothèse valvulaire mécanique avec facteur de risque embolique	3-4,5	À vie
Syndrome des anti-phospholipides	3-4,5	À vie

Allongements spontanés du temps de Quick

L'interprétation d'un allongement spontané du temps de Quick (abaissement du TP) impose le dosage de chacun des éléments du complexe prothrombique : proconvertine (VII), prothrombine (II), proaccéléline (V), facteur Stuart (X). Ces dosages sont faits par le laboratoire dès lors que le TP abaissé n'a pas été demandé dans le cadre de la surveillance d'un traitement anticoagulant.

Les résultats sont exprimés en pourcentage par rapport à un plasma témoin auquel est attribué par construction un taux de 100 %. Chez le sujet normal, le taux des différents composants du complexe prothrombique varie entre 70 et 100 %.

Les allongements spontanés congénitaux du TQ sont exceptionnels. Le plus souvent la baisse du TP est due à une affection hépatique et traduit une cholestase ou une insuffisance hépatocellulaire.

Cholestase, Hypovitaminose K

Toute rétention biliaire provoque une carence en vitamine K car les sels biliaires sont nécessaires à l'absorption des graisses et la vitamine K est liposoluble. Aussi y a-t-il, en cas de cholestase, une diminution des facteurs vitamine K-dépendants II, VII et X, ce qui abaisse le TP. Le facteur V qui n'est

pas vitamine K-dépendant est épargné. L'injection de 10 mg de vitamine K normalise le TP en 48 heures (test de Koller).

L'hypovitaminose K physiologique du nouveau-né (qui dure 8 jours après la naissance) peut être accentuée par une immaturité hépatique, fréquente chez le prématuré et d'autant plus prononcée que la prématurité est grande. Elle peut constituer un risque d'hémorragie lorsque le TP est < 30 %. Elle disparaît habituellement en moins de 6 mois.

Insuffisance hépatocellulaire

Le TP mesure tous les facteurs de la coagulation synthétisés par le foie. C'est pourquoi une baisse du TP au-dessous de 50 % est (avec l'hypoalbuminémie) le meilleur signe d'une insuffisance hépatocellulaire. Mais ici, à la différence de la cholestase, le facteur V, diminué, n'est pas corrigé par l'injection de vitamine K.

Le dosage du facteur V contribue au pronostic : la persistance d'un facteur V élevé est de bon pronostic ; sa baisse au-dessous de 30 % un élément défavorable.

Le taux de facteur VIII — dont la synthèse n'est pas exclusivement hépatique — est normal.

En cas de cirrhose, il y a souvent dysfibrinogénémie, mise en évidence par un allongement du temps de thrombine.

Coagulopathie de consommation (CIVD)

Au cours des coagulations intravasculaires disséminées (*voir* Fiche « Fibrinogène ») sont consommées des plaquettes et quatre facteurs de coagulation (I, II, V et VIII). Une CIVD comporte donc une thrombopénie et un abaissement du TP. La baisse des facteurs V et VIII est plus importante que celle du facteur II. Le fibrinogène est très abaissé.

L'activité fibrinolytique réactionnelle provoque une élévation des produits de dégradation de la fibrine. Les D-dimères sont très élevés.

Temps de céphaline avec activateur (TCA)

Ce test explore les facteurs plasmatiques de la voie « intrinsèque » (endogène) et commune de la coagulation, c'est-à-dire les facteurs XII, XI, IX, VIII, X, V, II, I. La voie extrinsèque, rappelons-le, est explorée par le TP.

Méthode

Le TCA est le temps de coagulation d'un plasma déplaqueté (par centrifugation) auquel sont ajoutés de la céphaline (substitut des plaquettes) et un activateur de la phase contact de la coagulation : de la silice micronisée le plus souvent (temps de céphaline avec activateur ou TCA).

La mesure est effectuée par des appareils automatiques.

Précautions de prélèvement

Celles habituelles aux tests de l'hémostase : voir Fiche « Taux de prothrombine ».

Le test doit être réalisé dans les 4 heures qui suivent le prélèvement.

Valeurs usuelles

- ▶ L'activateur raccourcit le temps de coagulation, de sorte que le TCA est habituellement compris entre 30 et 40 s selon les réactifs, généralement autour de 32 s.
- ▶ Le résultat est rendu sous la forme d'une comparaison entre le temps du malade et celui d'un plasma témoin. Un TCA normal doit rester < temps du témoin + 10 s.

Clinique

Héparinothérapie

La mesure du temps de céphaline activée est utilisée pour régler les traitements anticoagulants par l'héparine standard non fractionnée (HnF).

L'héparine non fractionnée est utilisée de préférence aux héparines de bas poids moléculaire (HBPM), lorsque la clairance de la créatinine est < 30 et chez les patients susceptibles de subir des interventions nécessitant un arrêt temporaire de l'héparinothérapie.

La dose initiale est ajustée selon les résultats du TCA pratiqué 4 à 6 heures après le début de la perfusion ou à mi-temps entre deux injections

sous-cutanées. Est recherché un temps du malade entre 1,5 et 3 fois celui du témoin. Le TCA est ensuite mesuré tous les jours.

L'activité de l'héparine peut également être appréciée par la mesure de l'activité anti-Xa qui doit se situer entre 0,2 et 0,6 UI/mL (voir Fiche « Activité anti-Xa »).

Allongements spontanés du TCA

Un allongement spontané du TCA de plus de 10 s par rapport au témoin, avec temps de Quick normal, autrement dit un allongement **isolé** du TCA, traduit soit un déficit en l'un des facteurs de la voie intrinsèque (endogène) de la coagulation, soit l'existence d'un anticoagulant circulant. Déficiences en facteurs et anticoagulants circulants s'observent dans des contextes cliniques très différents.

Déficits de la voie intrinsèque (le contexte clinique est celui d'hémorragies)

L'allongement du TCA, isolé, est corrigé par un plasma normal. Le taux de prothrombine normal élimine un déficit en facteurs II, V, X et en fibrinogène. Il s'agit principalement d'une hémophilie ou d'une maladie de Willebrand.

Hémophilies

Maladie héréditaire dont la transmission est récessive liée au sexe, l'hémophilie est due à un déficit en facteur VIII (hémophilie A) ou IX (hémophilie B).

Il y a environ 6 000 hémophiles en France ; 80 % d'entre eux sont des hémophiles A.

La maladie se traduit par des hémorragies apparaissant à la suite de traumatismes mineurs, dès la première année de la vie. Ce sont principalement des hématomes déformant les articulations. Certains hématomes peuvent être graves de par leur localisation : hématome du plancher de la bouche (risque d'asphyxie), de l'orbite ou du crâne.

Le temps de saignement, le temps de Quick sont normaux. Le nombre des plaquettes est normal. L'allongement du TCA est corrigé par un plasma normal, ce qui montre qu'il n'y a pas d'anticoagulant circulant. Le facteur VIII (hémophilie A) ou IX (hémophilie B) est effondré.

Selon la concentration de ce facteur, on distingue des hémophilies sévères (moins de 1 % de facteur hémophilique), modérées (entre 1 et 5 %) et mineures (5 à 25 %).

Maladie de Willebrand

La maladie de Willebrand, la plus fréquente des maladies hémorragiques constitutionnelles, est due à un défaut génétique de la concentration, de la structure ou de la fonction du facteur von Willebrand (vWF), qui est la protéine de transport du facteur antihémophilique A (facteur VIII). Elle

se traduit par des hémorragies de gravité variable, apparaissant d'autant plus tôt dans la vie que le déficit est profond. Le mode de transmission est autosomique, le plus souvent dominant.

Dans cette affection, le TCA est allongé en raison du déficit fonctionnel en facteur VIII mais, à la différence de l'hémophilie, le temps de saignement est également augmenté. Le diagnostic repose sur le dosage biologique du vWF (vWF-RCo), qui est fondé sur la vitesse d'agglutination des plaquettes en présence de ristocétine — en présence de ristocétine, la vitesse d'agglutination des plaquettes est proportionnelle à la concentration plasmatique de vWF. Il est complété par le dosage immunologique du vWF (vWF-Ag) et la mesure de l'activité du facteur VIII.

Plusieurs types de maladie de Willebrand sont distingués : les déficits quantitatifs comprennent les types 1 (déficit quantitatif partiel) et 3 (déficit quantitatif total), le déficit qualitatif, ou de type 2, comporte plusieurs variétés dont le diagnostic est fait dans des laboratoires spécialisés (*voir* Fiche « Facteur Willebrand »).

Autres déficits

Beaucoup plus rarement, l'allongement isolé du TCA corrigé par un plasma normal traduit un déficit en facteurs du système contact : facteur XI (PTA) ou XII (Hageman) congénital ou acquis (syndrome néphrotique), exceptionnellement en prékallikréine (PK) ou kininogène de hauts poids moléculaires (KHPM). Seul le déficit en facteur XI (maladie de Rosenthal, à transmission autosomique dominante, fréquente dans la population ashkénaze) est symptomatique (hémorragies post-traumatiques retardées et prolongées).

Présence d'un anticoagulant circulant (le contexte clinique est celui de thromboses)

En l'absence de traitement par l'héparine ou de déficit congénital de la voie intrinsèque, un allongement du TCA évoque la présence d'un anticoagulant circulant (ACC) lorsque l'addition d'un plasma normal à celui du malade ne corrige pas l'anomalie. Le calcul de l'indice de Rosner permet de préciser ce résultat :

$$\text{Rosner} = \frac{\text{TCA}_{(\text{témoin}+\text{patient})} \text{TCA}_{\text{témoin}}}{\text{TCA}_{\text{patient}}} \times 100.$$

Supérieur à 15, il est en faveur d'un anticoagulant circulant.

Les anticoagulants circulants sont des inhibiteurs acquis de la coagulation de nature immunologique qui, paradoxalement, n'ont pas d'effet anticoagulant. Au contraire, ils provoquent des phlébites, frappant le plus souvent les membres inférieurs et se compliquant d'embolies pulmonaires, des thromboses artérielles, cérébrales (donnant lieu à des infarctus cérébraux superficiels multiples), coronaires, rétiniennes, capillaires (cutanées) ou placentaires (avortements spontanés, morts fœtales).

Les ACC sont le plus souvent des anticorps anti-phospholipides observés au cours de maladies dans lesquelles sont libérés des antigènes lipidiques provoquant la formation d'anticorps : lupus, hépatites chroniques, syndrome des anti-phospholipides (*voir* Fiche « Anticorps anti-phospholipides »).

Exceptionnel est l'anticorps anti-facteur VIII (sauf chez les hémophiles traités). Il provoque des hémorragies graves.

Temps de lyse des euglobulines – Test de von Kaulla

Le temps de lyse d'un caillot de sang total est très long (environ 72 heures). Il est possible d'apprécier l'activité fibrinolytique plus rapidement en mesurant le temps de lyse des euglobulines précipitées à pH 5,9. Cette acidification entraîne en effet l'élimination des inhibiteurs de la fibrinolyse (α_1 -antiplasmine, α_2 -macroglobuline).

Méthode

Les euglobulines sont précipitées par dilution et acidification. Le précipité d'euglobulines (facteurs de coagulation, plasminogène, t-PA...) est recalifié et le temps de lyse du caillot ainsi formé est ensuite mesuré.

Précautions de prélèvement

Voir Fiche « Taux de prothrombine ».

Valeurs usuelles

- Le temps de lyse des euglobulines est normalement supérieur à 3 heures.

Clinique

Le temps de lyse des euglobulines est raccourci (< 1 heure) dans les fibrinolyse primitives rencontrées en chirurgie hépatique, obstétricale et pulmonaire, et certains cancers (prostate). Le raccourcissement du temps de lyse est grossièrement proportionnel à l'intensité du syndrome fibrinolytique (donc du syndrome hémorragique).

L'intérêt de ce test a beaucoup diminué depuis que peuvent être dosés spécifiquement le plasminogène, le t-PA (qui transforme le plasminogène en plasmine), l' α_2 -antiplasmine et le PAI-1 (inhibiteur du t-PA).

Testostérone

Chez l'homme, la testostérone est le principal androgène sécrété par les cellules testiculaires de Leydig. Sa sécrétion est réglée par les hormones gonadotropes hypophysaires sur lesquelles elle exerce un rétrocontrôle négatif. Chez la femme, de petites quantités de testostérone sont synthétisées moitié par les ovaires et les surrénales, moitié par la conversion périphérique de l'androstènedione.

La testostérone circule dans le plasma liée à des protéines, notamment la TeBG (*Testosterone Estradiol Binding Globulin*). Seule la forme libre est active.

Objectifs du dosage

- Chez l'homme : confirmer un hypogonadisme cliniquement suspecté.
- Chez la femme : rechercher la cause d'un hirsutisme.

Précautions de prélèvement

Prélèvement le matin (moment où la testostérone est plus élevée chez l'homme), à jeun pour la fraction biodisponible. Congeler immédiatement.

Valeurs usuelles

Chez l'homme

- ▶ Avant la puberté : < 0,2 ng/mL (0,7 nmol/L).
- ▶ Adulte de moins de 50 ans : 3 à 8 ng/mL (10 à 30 nmol/L).
- ▶ Testostérone biodisponible* : 0,8 ng/mL (2,7 nmol/L) à 3,2 ng/mL.

Chez l'homme, la concentration de testostérone totale diminue après 70 ans mais de façon très variable selon les individus.

Chez la femme

- ▶ Avant la puberté : < 0,15 ng/mL (0,5 nmol/L).
- ▶ Adulte avant la ménopause : 0,15 à 0,90 ng/mL (0,5 à 3 nmol/L).

Facteur de conversion :

- $\text{ng/mL} \times 3,47 = \text{nmol/L}$.
- $\text{nmol/L} \times 0,29 = \text{ng/mL}$.

* Testostérone biodisponible = Testostérone libre + Testostérone liée à l'albumine.

Clinique

Hypogonadismes masculins

Chez l'homme, une diminution de la testostérone au-dessous de 3 ng/mL (10 nmol/L) témoigne d'une insuffisance testiculaire qui peut être testiculaire ou hypothalamo-hypophysaire.

Hypogonadismes hypergonadotrophiques (insuffisances testiculaires primitives)

L'hypogonadisme testiculaire peut être congénital, comme dans le syndrome de Klinefelter (atrophie gonadique, gynécomastie, grande taille avec macroskelé, stérilité, existence d'un chromosome X surnuméraire au caryotype), l'anorchidie congénitale ou divers déficits enzymatiques.

Il peut être acquis : post-traumatique ou chirurgical, séquelles d'orchite, de radiothérapie.

Si l'hypogonadisme est testiculaire, alors la baisse de la testostérone s'accompagne d'une élévation de la FSH et, à un moindre degré, de LH, ce qui confirme un diagnostic cliniquement porté.

Hypogonadismes hypogonadotrophiques

L'hypogonadisme peut être congénital, comme dans le syndrome de De Morsier-Kallmann, le plus fréquent des déficits gonadotropes congénitaux de l'homme, découvert à l'occasion d'un impubérisme et caractérisé par une anosmie avec, en IRM, aplasie des bulbes olfactifs, ou les hypogonadismes hypogonadotrophiques associés à une obésité par anomalie de la leptine, ou encore l'hypogonadisme hypogonadotrophique sans anosmie, dit idiopathique (HHI).

Il peut être acquis : tumeurs hypothalamo-hypophysaires, hémochromatose primitive évoluée.

Lorsque l'hypogonadisme est hypothalamo-hypophysaire, la FSH et la LH sont inadaptées, basses ou normales alors que la testostérone est basse.

Hirsutismes

Le dosage de la testostérone est l'examen clef pour établir la cause d'un hirsutisme. Il est toujours couplé au dosage des autres androgènes. Le dosage de la 17-OH-progesterone est également demandé en première intention ainsi que celui du cortisol (pour exclure un syndrome de Cushing).

Hirsutismes corticosurrénaux

Si la concentration de sulfate de déhydroépiandrostérone (SDHA) est élevée (> 3 600 ng/mL), on est en présence d'un hirsutisme surrénalien.

Une tumeur surrénalienne virilisante est alors prioritairement recherchée. La DHA est souvent très élevée, pouvant dépasser 10 000 ng/mL, et s'accompagne de la sécrétion anormale d'autres stéroïdes. La tumeur est localisée par l'imagerie qui distingue plus ou moins facilement les adénomes (bénins) des carcinomes (de mauvais pronostic).

Une tumeur écartée, il faut évoquer une hyperplasie surrénale congénitale à révélation tardive, parapubertaire. La DHEA est modérément augmentée et s'accompagne d'une élévation de la 17-OH-progesterone, qui affirme le diagnostic (voir Fiche « Progesterone (17-hydroxy-) »).

Un hirsutisme est fréquent dans le syndrome de Cushing, dû à l'augmentation des androgènes sous l'influence de l'ACTH.

Hirsutismes ovariens

Si la $\Delta 4$ -androstènedione est élevée (> 4 ng/mL) conjointement à une élévation de la testostérone et de la DHA libre, l'hirsutisme est ovarien.

Il peut s'agir d'une tumeur ovarienne (arrhénoblastome), surtout si l'hirsutisme est apparu rapidement avec des signes de virilisation associés à une aménorrhée et si la testostérone est > 2 ng/mL. C'est rare.

Une hyperpilosité associée à une spanioménorrhée, une testostérone un peu élevée, comprise entre 0,8 et 2 ng/mL, avec une LH plasmatique augmentée s'élevant de façon explosive après stimulation par LH-RH, sont en faveur d'un syndrome des ovaires polykystiques que confirme l'échographie pelvienne. C'est beaucoup plus fréquent.

Hirsutismes idiopathiques

La testostérone est normale en cas d'hirsutisme idiopathique dû à une sensibilité exagérée du follicule pileux à des androgènes produits en quantité normale. La $\Delta 4$ -androstènedione plasmatique est modérément augmentée. Le diagnostic peut être confirmé par la mesure du 3α -androstènediol, qui reflète l'activité de la 5α -réductase cutanée et dont l'élévation témoigne d'une consommation excessive d'androgènes par le follicule pilosébacé.

Dopage

La présence dans l'urine ou la salive d'un athlète de testostérone dans le rapport de 1 à 6 avec l'épitéstostérone (testostérone (T)/épitéstostérone (E) > 6) constitue une infraction à la réglementation sur le dopage, à moins que ce rapport soit dû à une excrétion basse pathologique d'épitéstostérone ou à une tumeur.

La prise d'androgènes provoque une diminution de la sécrétion de 17-OH-progesterone qui est produite dans le testicule. Aussi le rapport testostérone/17-OH-progesterone a-t-il été préconisé comme marqueur de dopage.

Thyrocalcitonine *voir* Calcitonine

Thyroglobuline

Constituant principal du colloïde thyroïdien, la thyroglobuline (Tg) capte les iodures nécessaires à la synthèse des hormones thyroïdienne. Sa concentration sérique est corrélée avec l'abondance du tissu thyroïdien.

Objectifs du dosage

- Suivre un patient traité pour un cancer thyroïdien différencié.
- Dépister une thyroïdite factice.

Précautions de prélèvement

Prélever à distance d'une palpation, d'une échographie, d'une cytoponction du corps thyroïde.

Toujours associer un titrage des anticorps anti-thyroglobuline (*voir* Fiche « Anticorps antithyroïdiens »).

Valeurs usuelles

Dépendent de la méthode de dosage utilisée. Si le dosage doit être répété, le faire dans le même laboratoire. À titre indicatif.

► < 25 ng/mL.

La présence d'anticorps antithyroïdiens anti-Tg (fréquente chez les patients atteints de cancer thyroïdien) interfère avec les techniques de dosage. Un titre d'anticorps > 115 UI/mL (seuil de positivité) invalide le dosage.

Clinique

Cancer de la thyroïde

La Tg augmente dans la plupart des affections thyroïdiennes : hypertrophies (goîtres, nodules), inflammations (thyroïdites), hyperfonctionnements (maladie de Basedow, nodule toxique, etc.). Sa concentration sérique n'a pas de valeur diagnostique, mais elle est le principal marqueur du suivi des cancers différenciés de la thyroïde.

Le cancer différencié de la thyroïde est le plus fréquent des cancers endocriniens, son incidence a tendance à augmenter. Après thyroïdectomie

totale et radiodestruction isotopique, la disparition de la thyroglobuline — devenue indétectable — confirme que la destruction tumorale a bien été totale.

Sa réapparition fait rechercher une récurrence tumorale ou une métastase décelable par une scintigraphie corps entier. Dans cette indication, le dosage de la thyroglobuline peut être rendu plus sensible par une stimulation par la TSH recombinante.

Thyrotoxicose factice

Le dosage de la Tg aide au dépistage des thyrotoxicoses factices dues à la prise clandestine d'hormones thyroïdiennes, le plus souvent contenues dans des produits amaigrissants non agréés. Une thyrotoxicose factice se traduit par une thyrotoxicose sans goitre avec scintigraphie blanche. La fT4 est augmentée, la TSH effondrée, la iodurie augmentée.

Le contraste entre l'augmentation de la T4 et l'effondrement de la Tg confirme le diagnostic — la thyroglobuline augmente dans toutes les affections thyroïdiennes sauf dans les thyrotoxicoses factices.

Hypothyroïdies néonatales

La Tg est basse ou absente en cas d'agénésie congénitale découverte chez un nouveau-né mais présente en cas d'anomalies congénitales de la synthèse hormonale.

Toxoplasmose

La toxoplasmose est une parasitose due à *Toxoplasma gondii* très répandue en France. Habituellement bénigne chez l'immunocompétent, elle peut être grave chez l'immunodéprimé et chez la femme enceinte en raison du risque de transmission au fœtus. Les conséquences pour le fœtus sont d'autant plus graves que la transmission est précoce. À l'inverse, le risque de transmission foetale est d'autant plus grand que la grossesse est avancée. L'infection foetale se traduit par une mort foetale, une encéphalopathie congénitale en début de grossesse, une chorioretinite en fin de grossesse.

La primo-infection est habituellement asymptomatique. Parfois, elle se traduit par une polyadénopathie fébrile. Les patients infectés par le VIH font des primo-infections graves et des neurotoxoplasmoses de réactivation lorsque l'infection à VIH est évoluée.

Cinétique des anticorps

Les anticorps IgM, IgA et IgE sont les premiers synthétisés apparaissant une semaine après la contamination. Les IgM restent détectables de 3 mois à un peu plus d'un an selon les sujets. Les IgA et les IgE sont détectables pendant 6 mois.

Les IgG apparaissent de 2 à 4 semaines après la contamination, passent par un maximum vers 3-6 mois, décroissent puis persistent indéfiniment à un titre faible.

Les anticorps sont dépistés par des tests ELISA. Les résultats sont exprimés en UI uniquement pour les IgG.

L'avidité des IgG, mesurée en ELISA, augmente au cours de la maturation de la réponse immunitaire. Elle permet donc de distinguer une toxoplasmose aiguë (indice d'avidité faible) d'une toxoplasmose chronique (indice d'avidité élevé).

- IgG < 8 UI/mL : sujet non « immun » ou séronégatif vis-à-vis du toxoplasme.
- IgG comprises entre 8 et 300 UI/mL : toxoplasmose ancienne, « immunité » probable.
- IgG > 300 UI/mL : toxoplasmose évolutive probable, à confirmer par un second prélèvement 2 semaines après dans le même laboratoire et par la recherche des IgM ou des IgA.
- Indice d'avidité (IA) > 0,6 : toxoplasmose datant de plus d'un an.
- IA entre 0,3 et 0,6 : toxoplasmose de plus de 3 mois et de moins d'un an.
- IA > 0,3 : infection datant de plus de 3 mois.

En raison de différences dans les antigènes utilisés en ELISA, s'adresser toujours au même laboratoire.

Clinique

Toxoplasmose chez la femme enceinte

Un titre d'anticorps IgG compris entre 10 et 200 UI/mL, sans IgM, témoigne d'une infection ancienne et permet d'affirmer qu'une jeune femme est protégée contre une primo-infestation toxoplasmique.

En revanche, une femme enceinte séronégative doit être surveillée mensuellement, jusqu'au terme avec un dernier prélèvement à la naissance.

Une toxoplasmose maternelle récente, susceptible de contaminer le fœtus, est reconnue sur l'élévation significative des anticorps IgG à deux prélèvements successifs pratiqués à 15 jours d'intervalle et la présence d'IgM et/ou d'IgA ou sur la présence d'anticorps de type IgM et d'IgG de faible avidité.

Le diagnostic anténatal de toxoplasmose *in utero* repose sur la recherche du toxoplasme, par PCR, dans le liquide amniotique prélevé par amniocentèse après la 18^e SA, et au moins 4 semaines après la date de la contamination maternelle. Positif, il implique une surveillance échographique renforcée à la recherche de lésions cérébrales. Une interruption de grossesse peut être discutée.

Toxoplasmose congénitale

À la naissance, des IgM ou des IgA sont décelées dans le sang du cordon dans 80 % des cas. Le titre d'IgG de l'enfant est le même que celui de sa mère (les IgG passent la barrière placentaire). *Toxoplasma gondii* peut être recherché dans le placenta, le sang du cordon ou celui de l'enfant par PCR. Une échographie cérébrale est pratiquée dès que possible. Un traitement par la pyriméthamine est poursuivi un an. Une surveillance ophtalmologique est nécessaire jusqu'à l'adolescence.

Lorsque la toxoplasmose n'a pas été découverte pendant la grossesse, une toxoplasmose congénitale est évoquée dans les premiers mois de la vie, en cas d'hydrocéphalie, de calcifications intracrâniennes, de chorioretinite. Le diagnostic repose sur :

- la présence d'IgG spécifiques ;
- la présence d'anticorps spécifiques de classe IgM après J5, de classe IgA après J10 ;
- une sérologie maternelle compatible avec une infection acquise pendant la grossesse.

Il est possible de rechercher le toxoplasme par PCR dans le LCR.

Toxoplasmose et immunodépression

La toxoplasmose cérébrale qui était fréquente au cours du sida est plus rare aujourd'hui. Son diagnostic repose sur l'existence de signes neurologiques

en foyers, sur les images en cocardes au scanner et sur une évolution favorable après traitement spécifique.

La sérologie ne concourt pas à ce diagnostic ; les IgM sont le plus souvent absentes et les IgG n'augmentent pas de façon significative. Le diagnostic peut être confirmé par PCR dans le sang, le LCR ou le lavage bronchoalvéolaire.

TPHA et TPHA abs *voir Syphilis*

Transaminases (ALAT/ASAT)

Les transaminases (ou aminotransférases, terme recommandé) qui catalysent le transfert d'un groupe aminé d'un acide alpha-aminé à un acide alpha-cétonique sont actives dans le foie, le cœur et les muscles. Elles passent dans le sérum en cas de cytolyse hépatique ou musculaire.

L'alanine-aminotransférase (ALAT, anciennement GPT), présente dans beaucoup de tissus, n'est trouvée en grande quantité que dans le foie ; l'aspartate-aminotransférase (ASAT, anciennement GOT) est surtout présente dans le cœur et les muscles.

Objectifs du dosage

- Reconnaître une souffrance hépatocellulaire dans des circonstances très variées : ictère, hépatite aiguë toxique, foie de choc, hépatite chronique, traitement médicamenteux, etc. Dosage quotidien, quasi systématique.

Précautions de prélèvement

Éviter toute hémolyse car l'activité transaminasique des globules rouges est 10 fois celle du plasma.

Éviter les dosages après un frisson, un exercice physique, une injection IM, qui peuvent augmenter les transaminases.

Valeurs usuelles

ALAT

- ▶ Femmes : < 34 UI.
- ▶ Hommes : < 45 UI.

ASAT

- ▶ Femmes : < 31 UI.
- ▶ Hommes : < 35 UI.

Ces valeurs augmentent avec le poids (prévenir le laboratoire en cas d'obésité). L'augmentation est souvent exprimée en multiples des valeurs usuelles (5 N, 15 N, 100 N, etc.).

Clinique

L'élévation des transaminases s'observe dans les cytolyses hépatiques et les nécroses musculaires. Les ALAT augmentent plus que les ASAT dans les maladies du foie et les ASAT plus que les ALAT dans les affections musculaires.

Augmentation des ALAT

L'augmentation des ALAT est synonyme de cytolyse hépatique. Elle s'observe dans des contextes très différents, allant d'une hépatite aiguë grave à celui d'une élévation chronique modérée asymptomatique aux causes multiples.

Élévations suraiguës

Hépatites fulminantes

Les hépatites fulminantes virales B ou médicamenteuse (paracétamol) ou après ingestion d'amanite élèvent massivement ($N \times 80-100$) les transaminases. Le tableau est celui d'un ictère avec encéphalopathie. Le facteur V est effondré, l'hyperammoniémie et l'acidose lactique sont habituelles.

Hépatite hypoxique (ischémique)

L'hépatite hypoxique est une complication de l'insuffisance cardiaque aiguë quelle qu'en soit la cause. Son substratum anatomique est une nécrose centro-lobulaire. Elle est reconnue sur l'élévation massive et transitoire (moins de 10 jours) des transaminases et des LDH, associée à une diminution du facteur V.

Élévations aiguës

Hépatites aiguës

La cytolyse des hépatites aiguës entraîne une augmentation des ALAT qui peut être très importante ($10 \times N$ à $100 \times N$). Les hépatites aiguës se révèlent aussi bien par un ictère que par des symptômes banaux : asthénie, arthralgies, fébricule. Leur diagnostic est fondé sur le contexte épidémiologique et sur la mise en évidence des IgM anti-VHA en cas d'hépatite A, des IgM anti-HBc et de l'antigène HBs dans les hépatites aiguës B, la recherche de l'ARN du virus en cas d'hépatite aiguë C.

L'élévation persistante des transaminases 6 mois après le début d'une hépatite témoigne du passage à une hépatite chronique. Cette augmentation est permanente dans l'hépatite B, plus fluctuante dans l'hépatite C.

Obstruction aiguë des voies biliaires

En cas d'obstruction aiguë, brutale de la voie biliaire principale (par un calcul généralement), l'élévation des ALAT est importante s'associant à une élévation des γ -GT.

Élévations chroniques

Il est fréquent (2 à 5 % de la population générale) de découvrir une hypertransaminémie légère ($< 3 \times N$) ou modérée (entre 3 et $10 \times N$) et persistante

(plus de 6 mois) chez un patient asymptomatique. Sa signification est différente selon que s'y associe ou non une cholestase.

Une cholestase se reconnaît :

- à des signes cliniques : prurit, ictère à bilirubine conjuguée, amaigrissement ;
- des signes biologiques : élévation des phosphatases alcooliques ($> 1,5 N$) et des γ -GT ($> 3,5 N$), rapport ALA/PA < 2 .

En l'absence de cholestase associée

Il convient d'évoquer en premier lieu trois causes principales une hépatite chronique C — où les transaminases sont souvent peu élevées —, l'alcoolisme chronique, une stéatose hépatique non alcoolique :

- l'hépatite C est souvent paucisymptomatique, découverte tardivement au stade chronique. Les transaminases sont « fluctuantes ». Le diagnostic est porté sur la présence d'anticorps anti-VHC recherchés en ELISA dans deux prélèvements successifs et confirmé par la présence d'ARN viral dans le sang détecté par PCR qualitative ou quantitative ;
- l'alcoolisme chronique se caractérise par une élévation de l'ALAT qui reste modeste à cause d'une fréquente carence en pyridoxine (vitamine B6 — cofacteur de l'ALAT) au cours de l'alcoolisme chronique. Un foie alcoolique se reconnaît donc à un rapport ASAT/ALAT > 2 , une augmentation des γ -GT sans augmentation des phosphatases alcalines (l'élévation des γ -GT est due à l'alcool mais il n'y a pas de cholestase), une augmentation de la transferrine désialylée (*voir* Fiche « Transferrine carboxydéficiente ») ;
- une hépatite stéatosique non alcoolique (*Non Alcoholic Steatosis Hepatitis*, NASH des Anglo-Saxons) où la stéatose est la conséquence d'une résistance à l'insuline, doit être envisagée chez un obèse hypertriglycéridémique présentant des signes d'insulinorésistance et dont le foie est hyperéchogène, « brillant » à l'échographie. Les transaminases sont augmentées ainsi que la ferritinémie ; le rapport ASAT/ALAT est < 1 ; la transferrine désialylée n'est pas élevée.

Ensuite, selon le contexte clinique sont recherchées :

- une hépatite médicamenteuse en cas de prise d'antibiotiques, d'AINS, de statines, d'anticonvulsivants de neuroleptiques, d'antiviraux anti-VIH de méthothrexate. (consulter les bases de données régulièrement mises à jour, par exemple Hepatox, hepatoweb.com/hepatox.php ou afef.asso.fr/liens/hepatox) ;
- une hépatite auto-immune si une hypergammaglobulinémie très importante s'associe à la présence d'anticorps et antinucléaires anti-muscle lisse et anti-LKM1 ;
- une hémochromatose (*voir* Fiche « Fer sérique ») ;
- chez l'enfant, une maladie de Wilson (une cytolyse est généralement présente vers 4-5 ans, *voir* Fiche « Céruléoplasmine »), un déficit en α_1 -antitrypsine

(le tableau est celui d'une hépatopathie chronique avec hypertension portale, voir Fiche « Alpha-1-antitrypsine »).

Si une cholestase est associée

En cas de cholestase prédominante ou isolée (les transaminases sont modérément ou moyennement élevées), le premier geste est de rechercher par l'imagerie (échographie, cholangiographie IRM ou endoscopique) un obstacle sur la voie biliaire principale. Le cancer du pancréas, le cancer primitif de la voie biliaire principale, la lithiase cholédocienne en sont les trois causes majeures. La cholangiographie-IRM reconnaît également une cholangite sclérosante chez un homme jeune affligé d'une maladie inflammatoire intestinale, une cholangite à IgG4 (pancréatocolangite auto-immune).

En l'absence d'obstacle sur les grosses voies biliaires, le diagnostic de cirrhose biliaire primitive est évoqué chez une femme de plus de 50 ans souffrant de prurit (diagnostic sur la présence d'anticorps anti-mitochondries), une cholangite immunoallergique médicamenteuse est systématiquement recherchée.

Élévations des ASAT

Les ASAT s'élèvent en cas de lésions musculaires (infarctus du myocarde, affections musculaires, écrasement) en cas d'embolies pulmonaires ou d'hémolyse.

Toutefois, le dosage des ASAT n'est plus utilisé dans le diagnostic des affections coronaires. Dans les affections musculaires comme les myosites et les myopathies, le dosage de la créatine kinase est plus informatif.

L'insuffisance rénale diminue la concentration des ASAT.

Pour le dépistage d'une cytolyse hépatique, le dosage d'une seule transaminase (l'ALAT) est suffisant.

Transferrine carboxydéficiente, ou transferrine déficiente en carbohydrate (CDT), ou transferrine désialylée

Les chaînes oligosaccharidiques (glycaniques) de la transferrine qui est une glycoprotéine, comportent à leur extrémité un nombre variable d'acides sialiques, qui définissent huit isoformes. Dans le plasma, les formes très sialylées, penta- ou tétrasialylées, représentent la quasi-totalité de la transferrine. Il y a très peu (< 2 %) de formes mono- ou désialylées.

L'alcool réduit la synthèse des isotransferrines tétrasialylées, de sorte que l'augmentation relative des isoformes mono- ou désialylées dans le plasma est signe d'intoxication alcoolique.

Objectifs du dosage

- Confirmer l'existence d'un alcoolisme chronique.

Précautions de prélèvement

Prélever sur tube sec : l'EDTA et l'héparine perturbent le dosage.

Valeurs usuelles

Les résultats sont exprimés en unités internationales ou en pourcentage :

- ▶ < 20 unités/L (60 mg/L) chez l'homme.
- ▶ < 25 unités/L (70 mg/L) chez la femme.
- ▶ < 2,6 % (en chromatographie échangeuse d'ions).

Clinique

C'est surtout par l'entretien avec le patient, aidé si besoin de questionnaires spécifiques, que le diagnostic d'abus d'alcool peut être porté. Les marqueurs biologiques (VGM, γ -GT, CDT) ne sauraient constituer les seuls moyens du diagnostic.

Des trois marqueurs, la CDT est le marqueur le plus précoce. Sa sensibilité varie avec les quantités d'alcool absorbées. Elle est de l'ordre de 80 % pour une consommation de plus de 50 g par jour. Sa spécificité est supérieure à 90 %, la CDT n'étant augmentée en dehors de l'alcoolisme que par la

grossesse, les insuffisances hépatiques sévères et par une maladie génétique rare, l'anomalie de glycosylation des glycoprotéines de type 1 (responsable de troubles psychomoteurs).

La CDT décroît au cours du sevrage chez les patients qui ont une CDT initialement élevée. Le délai de retour à la normale est de 2 à 4 semaines.

Triglycérides

Les triglycérides servent de réserve énergétique. Ils ont une double origine : exogène (aliments) et endogène (synthèse hépatique). Ils sont dosés dans le cadre d'une exploration d'une anomalie lipidique (EAL).

Valeurs usuelles

- ▶ < 1,5 g/L (1,7 mmol/L).
- ▶ Seuil d'intervention thérapeutique (consensus ARCOL) : 2 g/L (2,3 mmol/L).

Facteur de conversion :

- $\text{g/L} \times 1,143 = \text{mmol/L}$.
- $\text{mmol/L} \times 0,875 = \text{g/L}$.

Clinique

Hypertriglycéridémies fréquentes et modérées

Une hypertriglycéridémie de l'ordre de 2 à 3 g/L (2,3 à 3,4 mmol/L), inférieure à 4 g/L, favorisée par une alimentation riche en sucres ou en alcool est fréquemment rencontrée dans la population générale et chez les diabétiques.

L'hypertriglycéridémie s'associe à une hypercholestérolémie dans l'hyperlipidémie combinée familiale de type IIB (de la classification de De Gennes), très fréquente. Le cholestérol des LDL et l'apolipoprotéine B sont élevés. L'hypertriglycéridémie fluctue d'un examen à l'autre, avec tantôt un sérum clair tantôt un sérum lactescent.

L'hypertriglycéridémie peut également s'intégrer dans le cadre d'un syndrome métabolique (*metabolic syndrome*, ou *metS*) ou « syndrome métabolique X » proche du diabète non insulino-dépendant et aggravé par l'alcool. Chez l'adulte, la présence d'un syndrome métabolique augmente le risque de survenue d'un diabète de type 2 ou d'accidents cardiovasculaires.

Divers critères du syndrome métabolique ont été proposés.

On peut retenir ceux-ci, adaptés des recommandations de l'*European Group for the study of Insulin Resistance* (EGIR, 2002) :

- surpoids, critère principal, avec périmètre abdominal > 94 cm chez l'homme, > 80 cm chez la femme ;
- deux au moins des critères suivants :
 - TA > 130/85 mm Hg ;
 - glycémie à jeun > 1,11 g/L (6,1 mmol/L) ;
 - triglycérides > 1,5 g/L (1,7 mmol/L) ;
 - HDL-cholestérol < 0,4 g/L chez l'homme (1,04 mmol/L), < 0,5 g/L (1,29 mmol/L) chez la femme.

Hypertriglycériidémies rares et majeures

Hypertriglycériidémie endogène

L'hypertriglycériidémie endogène (type IV de la classification de Frederickson) est causée par une hyperproduction hépatique de VLDL.

La maladie évolue par poussées, le plus souvent provoquées par l'alcool ou l'abus de glucides, avec parfois des douleurs abdominales ou une xanthomatose éruptive. Au cours des poussées, le sérum est opalescent à jeun et l'élévation des triglycérides importante, souvent > 10 g/L. Le cholestérol est peu augmenté, le LDL-cholestérol normal. Le risque de pancréatite aiguë est réel lorsque les triglycérides dépassent 10 g/L.

Hyperchylomicronémies

L'hypertriglycériidémie exogène ou de type I (dans la classification de Frederickson) est exceptionnelle. De transmission autosomique récessive, elle est due à un déficit en lipoprotéine lipase (LPL) ou en son cofacteur l'Apo CII. Elle se traduit chez l'enfant par des crises douloureuses abdominales, par une hypertriglycériidémie majeure (> 40 g/L) et une augmentation des chylomicrons. Ces derniers sont mis en évidence à l'électrophorèse ou par décantation du sérum. L'activité de la LPL est < 20 % de l'activité normale (voir Fiche « Électrophorèse des lipoprotéines sériques »).

L'hyperlipidémie de type V, également exceptionnelle, survient chez l'adulte. Elle associe également une hypertriglycériidémie et une hyperchylomicronémie mais l'électrophorèse montre, outre la présence de chylomicrons, une élévation des préβ-alipoprotéines (VLDL).

Les hyperchylomicronémies sont prises en charge dans des services spécialisés.

Dysβ-alipoprotéinémie

L'hyperlipidémie de type III (ou dysβ-alipoprotéinémie), rare, est liée à une apolipoprotéine E anormale qui est dans 95 % des cas du type E2/E2.

Se traduisant par des xanthomes éruptifs, un cholestérol et des triglycérides élevés, une bande anormalement large (*broad beta band*) soudant les LDL et les VLDL sur le lipoprotéinogramme, elle est très athérogène (voir Fiche « Électrophorèse des lipoprotéines sériques »).

Toute hypertriglycériidémie majeure, supérieure à 10 g/L (12 mmol/L), est un risque de pancréatite aiguë. C'est une **urgence**.

Troponines

Les troponines (Tn) sont des protéines participant à la régulation de la contraction cardiaque. Le complexe des troponines comporte trois protéines T, I, C et plusieurs isoformes. Seules les troponines T (TnT) et I (TnI) ont une spécificité cardiaque. La troponine I est un isoforme cardiaque unique spécifique (cTnI). La troponine T a deux isoformes : musculaire et cardiaque (cTnT).

Le dosage de cTnT et/ou cTnI a remplacé celui des autres marqueurs de souffrance myocardique (CPK, ASAT, LDH, myoglobine).

Objectifs du dosage

- Guider le diagnostic et le traitement des syndromes coronariens aigus.

Précautions de prélèvement

Le dosage est possible sur sérum (tube sec) ou plasma hépariné. Il est recommandé d'éviter citrate et EDTA.

Valeurs usuelles

Chez le sujet sain

- ▶ La cTnT et la cTnI sont indétectables.

Seuils d'infarctus myocardique

(Au-delà du 99^e percentile de la population de référence.)

- ▶ TnT 0,1 ng/mL.
- ▶ TnI 0,04 ng/mL.
- ▶ TnT ultrasensible : 14 ng/L.

Le choix du type de troponine (I ou T) appartient au biologiste qui veille à rendre les résultats en moins d'une heure.

Clinique : syndromes coronariens aigus

Les signes d'un syndrome coronarien aigu (SCA) sont une douleur prolongée, rétrosternale constrictive angoissante, irradiant souvent vers les mâchoires, un ou deux membres supérieurs, trinitrorésistante ; ils peuvent être trompeurs, sous la forme de troubles digestifs prédominants ou de manifestations vagues.

Syndrome coronarien aigu (SCA) ST+

Le syndrome coronarien aigu (SCA) avec sus-décalage du segment ST (ST+) correspond à l'infarctus du myocarde des anciens manuels. C'est un syndrome

coronarien aigu avec à l'électrocardiogramme un segment ST surélevé persistant (STEMI, *ST Elevation Myocardial Infarction*). Il correspond le plus souvent à une obstruction totale d'une artère coronaire.

Devant ce tableau, un dosage de troponine est le plus souvent réalisé mais il n'intervient pas dans la décision urgente de reperfusion (angioplastie, thrombolyse). Il ne fait que confirmer *a posteriori* le diagnostic évoqué. La troponine présente dans la circulation dès la 3^e heure, atteint son maximum vers la 12^e heure et se normalise en 7 jours en moyenne. Cette cinétique ne permet pas d'utiliser le dosage de la troponine pour détecter des récives dans les jours suivant une revascularisation.

Syndrome coronarien aigu (SCA) ST-

Devant un syndrome coronarien aigu clinique sans élévation du segment ST (SCA non ST +), le dosage de troponine réalisé à l'arrivée du patient et 6 à 9 heures après, distingue l'« angor instable » au cours duquel il n'est pas constaté d'élévation des troponines, de l'« infarctus sans élévation du segment ST », ou NSTEMI (*Non-ST Elevation Myocardial Infarction*) qui correspond le plus souvent à une occlusion partielle d'une ou plusieurs artères coronaires et où les troponines sont élevées.

Dans ce dernier, cas le dosage des troponines contribue à la stratification du risque qui détermine le choix thérapeutique. Il entre dans la plupart des scores (TIMI, GUSTO, GRACE...) utilisés pour cela.

Autres affections

Les troponines s'élèvent (mais ne sont pas dosées) dans de nombreuses situations autres que les SCA : hypoxie sévère, embolie pulmonaire, myocardite, fibrillation atriale rapide, intoxications au monoxyde de carbone, rhabdomyolyse, etc.

TSH (TSH « ultrasensible »)

La thyroïdostimuline hypophysaire (TSH), ou thyrotropine, stimule la synthèse des hormones de la thyroïde. Sa sécrétion dépend étroitement du rétrocontrôle exercé sur elle par les hormones thyroïdiennes de sorte que la concentration de TSH est corrélée avec la concentration de T4 de façon exponentielle. De faibles augmentations de T4 la diminuent beaucoup et inversement une réduction de moitié de la T4 libre multiplie la concentration de TSH par 100. Le dosage de la TSH est donc bien plus informatif que celui de la T4 libre.

Objectifs du dosage

- Confirmer une hyperthyroïdie ou une hypothyroïdie cliniquement suspectée.
- Évaluer la fonction thyroïdienne chez un(e) patient(e) ayant un goitre simple ou nodulaire ou des anticorps antithyroïdiens ou traité(e) par l'amiodarone, le lithium, l'interféron.
- Après thyroïdectomie ou IRA-thérapie, surveiller un cancer thyroïdien.
- Adapter le traitement par la T4 d'une hypothyroïdie primaire.
- Dépister une dysfonction thyroïdienne chez le nouveau-né.

Précautions de prélèvement

Prélèvement le matin (rythme nyctéméral) sur tube sec. Éviter l'EDTA et le citrate.

Valeurs usuelles

Valeurs de référence, toutes techniques confondues.

- ▶ De 0,4 à 4 mUI/L.
- ▶ Nouveau-né : 1 à 30 mUI/L.

Clinique

Hypothyroïdies

Hypothyroïdies primaires (de loin les plus fréquentes)

Chez l'adulte, l'hypothyroïdie se traduit par une prise de poids, une constipation, un enrouement, un discret ralentissement cognitif, une bouffissure péri-orbitaire, une sécheresse et une froideur de la peau, une chute des cheveux.

Le diagnostic d'hypothyroïdie est assuré par le dosage de la TSH, toujours élevée > 10 mUI/L dans les hypothyroïdies primaires.

Les causes de l'hypothyroïdie sont les thyroïdites auto-immunes (lymphocytaires) : thyroïdite de Hashimoto avec anticorps anti-TPO ou thyroïdite atrophique, la thyroïdite de De Quervain (non auto-immune) au début, les thyroïdites médicamenteuses après interféron, amiodarone, surcharges en iode.

Le dosage de la T4 libre permet de juger de la *profondeur* de l'hypothyroïdie. Elle est abaissée < 8 pg/mL dans l'hypothyroïdie clinique (ou patente ou avérée), normale dans l'hypothyroïdie fruste (ou infraclinique). Lorsque l'hypothyroïdie est fruste, la TSH est peu élevée, entre 5 et 10 mUI/L.

La mesure de la TSH permet d'adapter le traitement substitutif de l'hypothyroïdie. L'objectif est d'obtenir des concentrations de TSH comprises entre 0,5 et 2 mUI/L. La diminution de la TSH est lente : un contrôle tous les 3 mois la première année, tous les 6 mois les années suivantes suffit.

Chez l'enfant, l'hypothyroïdie primaire est due à une dysgénésie thyroïdienne et, dans 20 % des cas, à des troubles congénitaux de l'hormonogénèse à transmission autosomique récessive. C'est une urgence thérapeutique qui est dépistée par le dosage de la TSH au 4^e jour de vie (*voir* Fiche « Guthrie (test de -) »). L'hypothyroïdie est certaine si la TSH > 50 mUI/L, impliquant un dosage de la T4 et une échographie cervicale. Entre 30 et 50 mUI/L, le diagnostic est douteux et nécessite un contrôle.

Hypothyroïdies hypothalamo-hypophysaires

De rares hypothyroïdies sont d'origine centrale hypothalamo-hypophysaire. La fT4 est basse. La TSH est souvent basse ou normale, inadaptée parfois modérément élevée (10 mUI/L) lorsque la TSH synthétisée par l'hypophyse est de mauvaise qualité, mais contrastant avec une fT4 abaissée.

Hyperthyroïdies

Hyperthyroïdies primaires (l'immense majorité)

L'hyperthyroïdie a pour signes l'amaigrissement, quasi constant, contrastant avec un appétit conservé, la thermophobie, la tachycardie sinusale, parfois un tremblement des extrémités, une exophtalmie en cas de maladie de Basedow.

Le diagnostic d'hyperthyroïdie est affirmé par le dosage de la TSH, qui est indétectable ou diminuée, en dessous de 0,1 mUI/L, dans les thyrotoxicoses primaires, thyroïdiennes.

Les causes de ces hyperthyroïdies sont la maladie de Basedow (70 % des cas), le goitre nodulaire toxique, (20 %), les thyroïdites virales (de De Quervain) au début ou provoquées par l'amiodarone.

Le dosage de la T4 libre apprécie l'*importance* de l'hyperthyroïdie. La fT4 est augmentée > 30 pg/mL dans l'hyperthyroïdie franche. Lorsque la T4 libre est normale, l'hyperthyroïdie est dite « infraclinique » ou « fruste ».

Il est inutile de doser la T3, l'hyperthyroïdie à T3 ne s'observant que dans les zones de carence iodée ou du fait de certains adénomes toxiques.

Le diagnostic de maladie de Basedow est facilité par la mesure des anticorps anti-récepteurs de TSH. Dans toutes les hyperthyroïdies, la thyroglobuline est accrue, mais elle est basse dans la thyrotoxicose factice par prise d'hormones thyroïdiennes (*voir* Fiche « Anticorps anti-récepteurs de TSH »).

La mesure de la TSH permet d'adapter le traitement de l'hyperthyroïdie. La TSH se normalise en quelques semaines. Le retour à la normale de la TSH est un critère de guérison.

Hyperthyroïdies hypophysaires

Les adénomes thyrotropes sont très rares. Ils se signalent par une hyperthyroïdie avec goitre et TSH normale ou augmentée. La sous-unité α libre est souvent élevée. La réponse à la TRH est émoussée.

Cancers thyroïdiens

L'adaptation du traitement hormonal freinateur repose sur la TSH, recherchant une concentration proche de 0,1 mUI/L.

Goitres simples

Devant un goitre diffus non inflammatoire, une TSH normale suffit à confirmer l'euthyroïdie. En cas de traitement freinateur destiné à limiter le volume du goitre, l'objectif est de maintenir la TSH ente 0,1 et 0,4 mUI/L.

Grossesse

Une hypothyroïdie asymptomatique chez la femme enceinte peut favoriser un déficit intellectuel chez l'enfant car c'est la thyroxine maternelle qui intervient dans le développement du système nerveux du fœtus avant la 20^e semaine.

Le dosage systématique de la TSH permet de dépister ces hypothyroïdies maternelles infracliniques — très utilisé aux États-Unis mais peu recommandé en France. Il faut tenir compte des valeurs de la TSH pendant la grossesse car l'hCG possède des séquences communes avec la TSH et stimule les récepteurs de la TSH.

Bien entendu, le dosage de la TSH s'impose chez les femmes enceintes à risque de dysfonctionnement thyroïdien.

Traitements médicamenteux au long cours susceptibles de provoquer des dysthyroïdies

Il est recommandé de doser la TSH avant tout traitement par l'amiodarone (responsable d'hypothyroïdies et plus souvent d'hyperthyroïdie), le lithium, l'interféron, et de répéter le dosage tous les ans.

Urée marquée au carbone 14 (épreuve respiratoire à l'–) voir *Helicobacter pylori*

Urée sanguine

Le dosage de l'urée sanguine n'est plus prescrit pour objectiver une insuffisance rénale chronique, car il est peu sensible (l'urée sanguine ne dépassant les limites de la normale que pour une réduction néphronique de plus de moitié) et peu spécifique.

Valeurs usuelles

► 2,5 à 10 mmol/L (0,10 à 0,50 g/L).

Facteur de conversion :

- $\text{g/L} \times 16,67 = \text{mmol/L}$
- $\text{mmol/L} \times 0,06 = \text{g/L}$

Clinique

Insuffisance rénale chronique

Une insuffisance rénale chronique se juge sur le DFG (voir Fiche « Débit de filtration glomérulaire »). Il n'y a pas lieu de demander à la fois un dosage de l'urée et de la créatinine pour dépister une insuffisance rénale chronique.

Toutefois, lorsque l'insuffisance rénale est terminale et que le débit de filtration glomérulaire (DFG) est inférieur à 15 mL/min, la moyenne des deux clairances, celle de l'urée et celle de la créatinine, donnerait une meilleure estimation du DFG que celle de la créatinine. Certaines équipes de dialyse donnent la préférence à cette moyenne.

Insuffisances rénales aiguës

Au cours des insuffisances rénales aiguës fonctionnelles (ou pré-rénales), dues à une hypovolémie vraie (déshydratation extracellulaire) ou à une baisse de la volémie efficace (insuffisance cardiaque ou hépatique, choc), une élévation proportionnellement plus importante de l'urée que de la créatinine est habituelle, et le rapport urée/créatinine plasmatiques est > 100 en notation molaire. Il est proche de 50 si l'insuffisance rénale est organique. (voir Fiches « Créatinine » et « Urée urinaire »).

Insuffisance hépatocellulaire

L'insuffisance hépatocellulaire abaisse la concentration de l'urée à la limite inférieure ou en dessous des valeurs usuelles. La production d'urée est augmentée dans les grandes cytolyses et les hémorragies digestives — l'urée résultant de la dégradation des protéines dans l'intestin est réabsorbée.

Les Anglo-Saxons n'expriment pas l'urée en g/L mais en mg d'azote uréique (BUN ou *Blood Urea Nitrogen*) qu'il faut multiplier par 2 pour obtenir l'urée en g/L.

Urée urinaire

Malcommode, le dosage de l'urée urinaire est peu utilisé. Il fournit pourtant des renseignements intéressants dans quelques situations particulières.

Précautions de prélèvement

Urines recueillies sur Merseptyl®.

Valeurs usuelles

Il importe de distinguer la mesure du débit uréique de celle de la concentration urinaire.

Débit uréique

Le débit uréique quotidien est égal aux apports alimentaires en régime stable, en l'absence de fièvre, de traumatisme, d'hémorragie (6 g de protides fournissent 2 g d'urée et 1 g d'azote uréique urinaire).

- ▶ Il varie chez l'adulte entre 250 et 500 mmol/24 h (entre 15 et 30 g/24 h).
- ▶ Ou, plus précisément : de 380 mmol d'urée par 24 heures chez un adulte de 70 kg prenant 1 g/kg de protides par jour (ration optimale), à 760 mmol chez le même adulte prenant 2 g de protides par kg.

Concentration uréique

La concentration uréique, exprimée en g/L, varie en fonction du volume de la diurèse.

- ▶ Des valeurs de 5 à 20 g/L (80 à 330 mmol/L) sont courantes.

Clinique

Régime hypoprotidique

La production quotidienne d'urée étant proportionnelle aux apports de protéines alimentaires, le débit uréique par 24 heures permet de suivre le régime d'un patient souffrant d'une insuffisance rénale chronique. Lorsque la clairance de la créatinine est réduite de moitié ou davantage, il est recommandé de restreindre les protéines de façon à maintenir les apports en dessous de 0,8 g/kg par jour, soit moins de 300 mmol d'urée/24 h.

Insuffisance rénale aiguë

La distinction entre insuffisance rénale fonctionnelle due à l'hypovolémie et insuffisance rénale parenchymateuse organique est généralement déduite du contexte clinique. Toutefois un certain nombre des critères

biologiques fondés notamment sur l'urée urinaire ont été proposés pour faire cette distinction.

Insuffisance rénale fonctionnelle *versus* insuffisance rénale organique.

	Insuffisance rénale fonctionnelle	Insuffisance rénale organique
Urée urinaire (en g/L)	> 10	< 8
Rapport Urée urinaire/Urée plasmatique (en g/L)	> 10	< 10
Rapport Urée plasmatique/Créatinine plasmatique (en $\mu\text{mol/L}$)	> 100	< 50
Rapport Na/K urinaire	< 1 (le Na est réabsorbé)	> 1

VIH (virus de l'immunodéficience humaine) : charge virale

Le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), un rétrovirus transmis par le sang ou par voie sexuelle est responsable du sida. La quantification de l'ARN du VIH présent dans le plasma (charge virale) indique l'ampleur de la réplication du virus. Combinée à la mesure des lymphocytes T CD4+, elle permet d'évaluer la progression de l'infection et son ralentissement sous l'influence du traitement.

La charge virale peut être mesurée par différentes techniques de biologie moléculaire. La majorité des laboratoires utilisent une technique de PCR en temps réel. Il est recommandé de recourir à la même méthode et de faire appel au même laboratoire chaque fois que les mesures doivent être répétées.

Valeurs usuelles

Charge virale = nombre de copies d'ARN VIH par mL de plasma. Ce nombre pouvant varier de 50 à 10 000 000, on utilise souvent le logarithme décimal du nombre des copies pour exprimer le résultat, ce qui permet de manipuler des nombres plus petits :

- 50 copies : $\log 50 = 1,7$.
- 10^5 copies : $\log 10^5 = 5$.

► Il est admis qu'une différence entre deux résultats est significative si elle est supérieure à 0,5 log en expression logarithmique ou à un facteur 3 si le résultat est donné en nombre de copies.

► Seuil de détection des méthodes actuelles : 50 copies/mL.

Lors de la première mesure de la charge virale, préciser au biologiste le type et le groupe du virus détectés par les examens sérologiques de dépistage (seules certaines troupes permettent la quantification de l'ARN du VIH-1 groupe O ; les VIH-2 ne sont quantifiés que dans certains laboratoires spécialisés).

Clinique

Primo-infection

La primo-infection virale survient 10 à 15 jours après la contamination lorsqu'elle est symptomatique. Elle se manifeste alors par une fièvre pseudo-grippale, une pharyngite à fausses membranes comme dans la MNI, une éruption maculopapuleuse de la face et du tronc, une polyadénopathie, plus rarement par une pneumonie interstitielle, une méningite, une paralysie faciale, une neuropathie périphérique. Sont souvent notées une

thrombopénie, une neutropénie, une lymphopénie, une élévation des transaminases.

Ces signes font demander une mesure de l'ARN VIH plasmatique (détectable 7 à 10 jours après le contage) et/ou une recherche de l'antigène p24. À ce stade, la recherche d'anticorps en ELISA est négative ou faiblement positive, le *western blot* négatif ou incomplet (voir Fiche « VIH [sérodiagnostic] »).

La charge virale, très importante pendant la primo-infection, diminue ensuite et se stabilise 6 à 9 mois après la primo-infection. En l'absence de traitement, elle reste stable pendant plusieurs années.

Surveillance du traitement

Le traitement est un traitement à vie, décidé dès la primo-infection ou plus tard sur des critères cliniques et la concentration de lymphocytes CD4 par mL. Il a pour objectif de faire passer la charge virale au-dessous du seuil d'indélectabilité de 40-50 copies/mL en 6 mois.

L'évaluation de l'efficacité du traitement a lieu au premier 3^e et 6^e mois. Il est généralement exigé que la charge virale soit :

- < 400 copies/mL à 3 mois ;
- < 50 copies/mL à 6 mois.

Une fois acquise l'indélectabilité, la charge virale est mesurée tous les 3 puis tous les 6 mois en même temps que la concentration de CD4.

Si la charge virale reste > 200 copies/mL au 6^e mois, on se trouve en présence d'un échec virologique. Il justifie une nouvelle combinaison thérapeutique guidée par les résultats des génotypages de résistances.

Chez la femme enceinte, le traitement a pour objet de supprimer la répliation virale au 3^e trimestre de la grossesse afin de réduire au maximum le risque de transmission verticale. Il est débuté dès 14 SA afin d'obtenir une charge virale plasmatique indélectable durant tout le 3^e trimestre.

VIH (virus de l'immunodéficience humaine) : sérodiagnostic

Le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) est un rétrovirus (un virus à ARN qui pour se multiplier doit s'intégrer dans l'ADN de la cellule hôte), ayant un tropisme pour les lymphocytes T4 (CD4). Transmis par voie sanguine ou sexuelle, il provoque une infection détruisant les lymphocytes CD4 et susceptible de conduire au sida.

L'enveloppe virale comporte des glycoprotéines gp120 et gp41 notamment. La capside, de forme conique, supporte l'antigène p24 : elle renferme l'ARN viral et des enzymes (protéase, reverse transcriptase...). Parmi les gènes viraux figurent les gènes GAG codant les protéines internes, POL codant les enzymes, ENV codant les protéines d'enveloppe.

Il y a deux types de virus : VIH-1 et VIH-2. Le type 1 comporte trois groupes M (majoritaire), O (*outlier*), N (non M non O). Le groupe M regroupe neuf sous-types (de A à K). En Europe et en Amérique du Nord sévit le sous-type B. Les sous-types non B sont majoritaires dans le reste du monde.

En France, un peu plus de 6 000 nouveaux cas sont détectés chaque année, presque tous à VIH-1 (98 %), les infections à VIH-2 (2 %) concernant presque exclusivement des personnes nées en Afrique de l'Ouest. Parmi les infections à VIH-1, les virus du groupe M sous-type B restent majoritaires depuis plusieurs années. La part des virus non B chez les usagers de drogues a légèrement augmenté.

Précautions de prélèvement

Prélèvement sur tube sec.

Il est indispensable d'observer les précautions recommandées en cas de contact possible avec du sang infectant :

- mettre des gants ;
- ne jamais recapuchonner une aiguille ni la séparer de sa seringue ou de son tube ;
- garder à proximité le conteneur où sera jeté le matériel.

Cinétique des marqueurs de l'infection

Les marqueurs de l'infection apparaissent pendant la primo-infection, qui survient 2 à 4 semaines après la contamination sous forme d'un syndrome pseudo-grippal, d'un syndrome mononucléosique, d'une éruption maculo-papuleuse, d'une polyadénopathie avec lymphopénie.





L'ARN VIH plasmatique est détectable 7 à 10 jours après le contage. Peu après, 15 jours en moyenne après le contage, la réplication virale libère dans le sang l'antigène p24 détectable en ELISA. Il disparaît après la primo-invasion pour ne réapparaître qu'au stade du sida.

Entre 3 et 6 semaines après la contamination, les anticorps apparaissent dans le sérum : d'abord les anticorps anti-protéines internes p24, puis les anticorps anti-enveloppe et enfin les anticorps dirigés contre les enzymes du virus. La séroconversion complète s'étale donc sur une période de quelques semaines, ce qui explique les résultats dissociés en *western blot*.

Ensuite les anticorps persistent à un titre stable jusqu'à l'apparition de l'immunodépression qui induit une baisse progressive des anticorps vis-à-vis des protéines internes du virus, mais respecte les anticorps dirigés contre les glycoprotéines de l'enveloppe.

Clinique

Le diagnostic biologique de l'infection par le VIH repose sur la recherche des anticorps organisée de la façon suivante : une analyse de dépistage recherchant les anticorps en ELISA, suivie, en cas de positivité du test de dépistage, d'une analyse de confirmation en *western blot* sur le même prélèvement.

Dépistage

Le dépistage fait appel à des tests ELISA automatisés, de quatrième génération, permettant la détection combinée des anticorps anti-VIH et de l'antigène p24, au seuil de détection, pour ce dernier, de 20 pg/mL.

Les tests ELISA détectent aussi bien les anticorps dirigés contre le VIH-1 groupes M et O que ceux dirigés contre le VIH-2 — mais c'est le *western blot* qui fera la distinction entre les deux virus.

Confirmation

Si le dépistage est positif, un test de confirmation est réalisé sur le même prélèvement au moyen d'un *western blot* qui révèle non plus les anticorps totaux, mais des anticorps dirigés contre les différentes protéines du virus. En *western blot*, les protéines virales séparées par électrophorèse sont transférées sur des bandelettes (un « buvard », *blot*) de nitrocellulose. La bandelette est incubée avec le sérum du patient. La présence d'anticorps contre une protéine donnée est révélée par une réaction immunoenzymatique traduite sous la forme d'une bande colorée.

Quand aucune bande ne correspond à une protéine virale, le résultat est négatif — en cas de forte suspicion clinique, demander alors une mesure de l'ARN VIH plasmatique.

Le test est positif si le sérum contient au moins deux anticorps anti-enveloppe (gp120/gp160 gp41) et un anticorps anti-protéine de *core*, anti-GAG ou anti-POL.

L'infection est probable si le sérum contient deux anticorps anti-ENV (gp120/160) ou un anticorps anti-p24 et un anticorps anti-gp160.

En cas de positivité de l'analyse de confirmation, un second prélèvement est réalisé afin d'éliminer une erreur d'identité. Sur ce second prélèvement est réalisé à nouveau un test ELISA recherchant les anticorps anti-p24 et anti-VIH. S'il est positif, l'infection à VIH est définitivement confirmée.

Nouveau-né

Chez les nouveau-nés de mère positive, le diagnostic sérologique est impossible du fait de la présence d'anticorps maternels dans le sang du nouveau-né jusqu'à 15-18 mois.

Le diagnostic repose sur la détection du virus (PCR) à la naissance, puis à l'âge de 1, 3 et 6 mois (le diagnostic d'infection est porté sur deux prélèvements positifs successifs).

Tests de diagnostic rapide : TDR

Des tests de diagnostic rapide peuvent être réalisés sur le sang total ou la salive ; leur résultat peut être connu dans la demi-heure.

Positifs, ils doivent être confirmés par *western blot* sur le même prélèvement puis par un test de dépistage sur un second prélèvement.

La découverte d'une infection à VIH implique à brève échéance :

- la mesure de la charge virale ou ARN VIH plasmatique ;
- un phénotypage lymphocytaire CD4/CD8 ;
- un test génotypique de résistance (mutations des gènes de la transcriptase inverse, de la protéase, de l'intégrase) ;
- un sous-typage du VIH-1 ;
- la détermination du groupe HLA B*5701 en cas d'intention de traiter par abacavir.

L'infection à VIH est une maladie à déclaration obligatoire.

Vitamine B12

Présente dans de nombreux aliments d'origine animale, très rare dans les végétaux, la vitamine B12 (cyanocobalamine) est absorbée dans l'iléon terminal, après s'être libérée de ses protéines porteuses alimentaires et conjuguée au facteur intrinsèque (FI) sécrété par les cellules pariétales de l'estomac.

Elle circule dans le sang, fixée sur des molécules de transport : les transcobalamines. Le complexe vitamine B12-transcobalamine II ou holotranscobalamine (dosable dans le plasma) est la forme active de la vitamine B12. Les réserves sont stockées dans le foie.

La vitamine B12 est indispensable à l'action de l'acide folique sur l'érythropoïèse. La carence en vitamine B12 reproduisant celle des folates, les deux dosages, folates et vitamine B12, sont toujours couplés.

Objectifs du dosage

- En présence d'une anémie macrocytaire arégénérative, rechercher une carence en vitamine B12.

Valeurs usuelles

Pas de consensus international.

- ▶ Vitamine B12 : 150 à 500 pmol/L (200 à 575 ng/L).

Valeurs seuils :

- ▶ Carence : < 150 pmol/L.
- ▶ Absence de déficit > 300 pmol/L.

Facteur de conversion :

- $\text{ng/L} \times 0,738 = \text{pmol/L}$.
- $\text{pmol/L} \times 1,355 = \text{ng/L}$.
- ▶ Besoins journaliers : environ 2,4 μg par jour.
- ▶ Folates sériques : 5 à 15 $\mu\text{g/L}$ (12 à 35 nmol/L).
- ▶ Folates érythrocytaires : > 200 $\mu\text{g/L}$ (450 nmol/L).

Clinique

Déficits en vitamine B12

Les carences en vitamine B12 sont fréquentes chez les sujets âgés. Le seuil de carence généralement retenu est de 150 pmol/L (au-delà de 300 pmol/L, déficit improbable ; entre les deux, « zone grise »).

Leur expression clinique est très polymorphe : glossite de Hunter, sclérose combinée médullaire, polynévrites, etc. Elles provoquent des anémies très macrocytaires normochromes arégnératives. Une neutropénie et une thrombopénie sont habituelles. Classiquement, la moelle osseuse est riche et « bleue » en raison de la présence d'érythroblastes de grande taille (mégalo blasts) au cytoplasme basophile. (Le myélogramme est inutile aujourd'hui.)

La cause la plus fréquente des déficits en vitamine B12 est une entité récemment décrite : le syndrome de non-dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses (NDB12PP) ou de « maldigestion des cobalamines alimentaires ». Il s'observe dans des situations qui ont en commun une hypochlorhydrie gastrique : gastrite atrophique auto-immune des sujets âgés, infection à *Helicobacter pylori*, prise régulière d'inhibiteur de la pompe à protons. Il complique les traitements par la metformine.

La maladie de Biermer (anémie pernicieuse), deuxième grande cause, survient après 50 ans, surtout chez la femme. C'est une gastrite atrophique auto-immune qui détruit à la fois les cellules pariétales gastriques et celles avec facteur intrinsèque. Les anticorps sont détectables dans le sérum (voir Fiche « Anticorps anti-facteur intrinsèque »). La vitamine B12 est effondrée. La fibroscopie montre une atrophie gastrique en l'absence d'*Helicobacter pylori*. La maladie est fréquemment associée à d'autres pathologies auto-immunes.

Les gastrectomies totales (surtout après 10 ans), ou subtotaux (lorsque le moignon s'atrophie secondairement), les malabsorptions (maladie cœliaque, entéropathies inflammatoires, grêles courts, etc.) sont également la cause de carences en vitamine B12.

Hypervitaminémie B12

L'augmentation de la concentration sérique de la vitamine B12 est fréquente dans l'alcoolisme chronique, quasi constante dans les syndromes myéloprolifératifs.

- Pensez à rechercher une carence en vitamine B12 chez les patients traités par metformine ou prenant régulièrement un inhibiteur de la pompe à protons ou porteur d'*H. pylori*.
- L'holotranscobalamine est peut-être un meilleur marqueur que la vitamine B12 car plus sensible.

Vitamine D (25-OH-D)

La vitamine D, ou calciférol (calciférol : « qui porte le calcium »), est apportée par l'alimentation (10 % de la vitamine D), sous la forme de provitamines liposolubles : ergocalciférol d'origine végétale et cholécalciférol d'origine animale. Mais, pour l'essentiel (90 %), la vitamine D est synthétisée dans la peau sous l'influence des rayons UV du soleil. Cette synthèse dépend de l'ensoleillement, des habitudes vestimentaires, de l'état de la peau. La pigmentation (noirs) et le vieillissement cutanés réduisent la synthèse de vitamine D.

Quelle que soit son origine, alimentaire ou cutanée, la vitamine D subit deux hydroxylations successives pour être active, l'une dans le foie, non régulée, qui conduit au 25-hydroxycholécalciférol ou 25(OH)-D ou calcidiol, l'autre dans le rein, strictement régulée, qui transforme le calcidiol en 1,25-dihydrocholécalciférol ou 1,25(OH)₂-D ou calcitriol, forme active de la vitamine D.

La vitamine D se comporte comme une hormone hypercalcémiante. Elle favorise l'absorption intestinale du calcium, la réabsorption du calcium et du phosphore par le rein (diminution de la calciurie).

C'est le calcidiol qui est dosé dans le sérum. Le dosage du calcitriol (dont la demi-vie très courte reflète mal le niveau des réserves) est possible mais n'est utile que dans des cas particuliers (dans une sarcoïdose, par exemple, ou le suivi d'une insuffisance rénale chronique). Normale dans le sérum : 20 à 60 ng/L.

Objectifs du dosage

Les propriétés prêtées à la vitamine D dans les domaines osseux et extra-osseux ont conduit à une augmentation des prescriptions de son dosage. Depuis septembre 2014, l'assurance maladie, se fondant sur les recommandations de l'HAS, ne rembourse plus les dosages de vitamine D que dans les situations suivantes :

- lors d'une démarche diagnostique visant à confirmer ou infirmer un rachitisme (suspicion de rachitisme) ;
- lors d'une démarche diagnostique visant à confirmer ou infirmer une ostéomalacie (suspicion d'ostéomalacie) ;
- au cours d'un suivi ambulatoire de l'adulte transplanté rénal au-delà de 3 mois après transplantation ;
- avant et après une chirurgie bariatrique ;
- lors de l'évaluation et de la prise en charge des personnes âgées sujettes aux chutes répétées ;
- pour respecter les résumés des caractéristiques du produit (RCP) des médicaments préconisant la réalisation du dosage de vitamine D.

Valeurs usuelles

Il n'y a pas de consensus international sur les valeurs optimales de 25-(OH)D dans le plasma en raison de différences dans les méthodes d'évaluation. Les valeurs dépendent de la technique utilisée. Toujours demander les dosages au même laboratoire.

Pour l'Académie de médecine (2012) :

- ▶ 50 nmol/L (25 ng/mL) lorsque les apports calciques moyens sont de 1200 à 1500 mg par jour ;
- ▶ 80 nmol/L (40 ng/mL) lorsque les apports calciques moyens sont de 700 à 1 000 mg par jour.

Valeurs seuils :

- ▶ Carence : < 30 nmol/L (15 ng/mL).
- ▶ Toxicité : > 250 nmol/L.

Facteur de conversion :

- $\text{nmol/L} \times 0,40 = \text{ng/mL}$.
- $\text{ng/mL} \times 2 = \text{nmol/L}$.

Clinique

Hypovitaminoses D

L'hypovitaminose D peut résulter soit d'un trouble de l'absorption de la vitamine, soit d'un manque d'exposition solaire. Sont particulièrement exposés les enfants nourris au sein (le lait maternel contient peu de vitamine D), les patients atteints de maladie cœliaque, de maladies intestinales inflammatoires, de résections iléales étendues, les personnes très âgées, les personnes à peau foncée ou noire.

L'insuffisance en vitamine D est parfois liée à une hépatite chronique (la première hydroxylation ne se fait pas), à un traitement par les anticonvulsivants (Gardéna[®]) ou à une grande obésité.

Elle provoque un rachitisme chez l'enfant, une ostéomalacie chez l'adulte.

Rachitisme

La concentration de vitamine D est effondrée dans le rachitisme commun du nourrisson qui se traduit par un retard du développement moteur, un retard de fermeture des fontanelles, des bourrelets métaphysaires.

Il est aujourd'hui prévenu par l'enrichissement de certains aliments en vitamine D (Grande-Bretagne, États-Unis) ou la prescription médicale de vitamine D (France).

Ostéomalacie

Chez l'adulte, l'ostéomalacie se traduit par des douleurs osseuses diffuses du rachis, des côtes et du bassin, une faiblesse musculaire (démarche dandinante).

Les radiographies montrent une hypertransparence osseuse avec limites floues des vertèbres, et des pseudo-fractures ou stries de Looser-Milkman, touchant le bassin au pourtour des trous obturateurs, les cols fémoraux, le bord externe de l'omoplate, très caractéristiques.

La carence vitaminique entrave l'absorption calcique, d'où une hypocalcémie (avec hypocalciurie) qui stimule la sécrétion de PTH, laquelle provoque une augmentation de la résorption osseuse — principale conséquence de l'hypovitaminose D —, qui reste toutefois modérée tant que la concentration de 25(OH)-D reste au-dessus de 20 nmol/L.

Le portrait biologique de l'hypovitaminose D est donc le suivant :

- hypocalcémie ;
- hypocalciurie < 2 mmol par jour, précoce et constante ;
- hypophosphatémie < 0,9 mmol/l, traduisant l'hyperparathyroïdisme secondaire ;
- vitamine D < 10 ng/mL.

Hypervitaminoses D

Elles résultent toujours de la prise de doses excessives médicamenteuses. Il n'y a pas de surdosage dû à une alimentation trop riche en vitamine D (les teneurs sont trop faibles) ou à une exposition solaire excessive (la synthèse endogène est régulée en fonction des besoins).

Donnée à hautes doses, la vitamine D entraîne une hypercalcémie qui se traduit par une anorexie, des nausées, une polyurie, des crampes, une hypercalciurie avec hypophosphatémie et hyperphosphaturie, des calcifications rénales et vasculaires.

Selon l'Académie nationale de médecine, l'intoxication à la vitamine D ne serait pas associée à des concentrations de 25(OH)D inférieures à 250 nmol/L — elle précise toutefois qu'aucune étude clinique sur la tolérance au long cours de concentrations > 150-200 nmol/L n'a été publiée.

Les valeurs de la vitamine D sont parfois données en unités internationales :

- 1 UI = 25 ng de vitamine D ;
- 40 000 UI = 1 mg de vitamine D.

Vitesse de sédimentation des hématies (VS)

La sédimentation des hématies dans le tube vertical de Westergreen est influencée par divers facteurs, parmi lesquels la concentration plasmatique des protéines impliquées dans l'inflammation et les immunoglobulines sériques.

Mais si cet examen simple, quasi centenaire et insubmersible, reste très demandé, il n'est pas toujours facile à interpréter et les cas où une VS augmentée isolée reste inexpiquée ne sont pas rares (20 %).

Précautions de prélèvement

Prélèvement de 1,6 mL de sang dans une seringue contenant 0,4 mL d'une solution de citrate à 3,8 % ; de préférence au laboratoire et de préférence à jeun. La mesure se fait en automate.

Valeurs usuelles

Après 1 heure :

	Homme	Femme
Moins de 60 ans	VS < 15 mm	VS < 20 mm
Plus de 60 ans	VS < 20 mm	VS < 25 mm

Les mesures de la VS à la 2^e et à la 24^e heure sont inutiles : elles n'apportent pas plus de renseignements qu'une mesure unique à la 1^{re} heure.

La mesure de la VS n'est pas pratiquée pendant la grossesse car elle est régulièrement élevée à partir du 2^e trimestre ; un chiffre de 40-50 mm est habituel.

La VS augmente avec l'âge. Il est dit parfois que la valeur normale de la VS est grossièrement égale à la moitié de l'âge en années chez l'homme (35 mm pour un âge de 70 ans), à la moitié de l'âge plus 10 chez la femme.

Clinique

Inflammations

La VS est augmentée dans les états inflammatoires quelle qu'en soit la cause : maladies infectieuses, rhumatismales, auto-immunes, cancers, nécroses tissulaires, etc. L'accélération de la VS est ici corrélée avec l'augmentation des « protéines dites de l'inflammation » (fibrinogène, haptoglobine, orosomucoïde, etc.), à l'exception toutefois de la C-réactive protéine.

Les hypergammaglobulinémies monoclonales bénignes (MGUS) ou malignes (myélomes), les élévations polyclonales des immunoglobulines (hépatites chroniques, maladies auto-immunes, infection à VIH, glomérulonéphrites à dépôts d'IgA, etc.) sont également la cause de VS augmentées. Toutefois, la VS n'est pas modifiée dans les myélomes à chaînes légères (5 % des myélomes) ou non excrétants ou encore lorsque l'immunoglobuline précipite à froid (*voir* Fiche « Cryoglobulines »).

Causes d'erreurs

Les anémies (qui diminuent l'hématocrite), les syndromes néphrotiques, les fortes hyperlipidémies, l'hémodilution de l'insuffisance cardiaque, les traitements par les ciclosporines augmentent la VS en l'absence d'inflammation.

Les polyglobulies, les hypofibrinogénémies, l'hypercicosité sanguine qui complique certains myélomes, la baisse de l'haptoglobine qui traduit une hémolyse intravasculaire, la diminuent en dépit d'une inflammation.

À retenir

- L'association d'une céphalée unilatérale fronto-temporale insomnante et d'une VS supérieure à 50 mm évoque une artérite temporale de Horton qui est une urgence thérapeutique.
- Une VS très augmentée en l'absence de contexte inflammatoire ou infectieux évident est évocatrice de myélome multiple, de même que l'association d'une VS très augmentée avec CRP normale (HAS, 2010).
- L'algodystrophie (syndrome régional douloureux complexe 1 et 2) ne modifie ni la vitesse de sédimentation ni la CRP.

Waalser-Rose (réaction de –) *voir* Facteur rhumatoïde

Xylose (épreuve au –)

Le D-xylose est un pentose, non présent chez l'homme, absorbé à 70 % dans le grêle proximal. Peu métabolisé, il est éliminé à presque 100 % dans les urines sous forme inchangée. En cas de diarrhée chronique, l'étude de son absorption permet de dépister les atteintes du grêle proximal.

Protocole

Le patient, à jeun depuis 12 heures, absorbe 25 g de D-xylose dans 500 mL d'eau (chez l'enfant 0,7 g/kg sans dépasser 25 g dans 200 mL d'eau). Les urines sont recueillies pendant 5 heures ; un prélèvement pour dosage de xylosémie est effectué à la 2^e heure et à la 5^e heure (sur héparine).

En pratique, le simple dosage de la xylosémie à la 2^e heure suffit souvent.

Valeurs usuelles

Xylosurie des 5 heures

▶ > 5 g (33 mmol).

Xylosémie de la 2^e heure

▶ Chez l'enfant > 200 mg/L (1,33 mmol/L).

▶ Chez l'adulte > 300 mg/L (1,95 mmol/L).

Clinique

Le test permet de reconnaître les malabsorptions (de glucides) d'origine intestinale, principalement celles liées à des atrophies villositaires comme la maladie cœliaque.

La maladie cœliaque est liée à une intolérance à la gliadine contenue dans le gluten des céréales. Elle est favorisée par l'appartenance à certains groupes HLA comme HLA DQ2 ou DQ8. Elle se manifeste par une diarrhée apparaissant dans l'enfance avec l'introduction des céréales dans l'alimentation, mais aussi tardivement chez l'adulte. La biopsie intestinale, montre une atrophie villositaire caractéristique (*voir* Fiche « Anticorps anti-transglutaminase »).

Le test est normal en cas de malabsorption d'origine pancréatique.

De faux positifs peuvent s'observer en cas de colonisation bactérienne chronique du grêle (CBCG) ou de parasitoses comme la giardiase. Il peut être perturbé par des vomissements par l'existence d'une hypertension portale (qui modifie la xylosurie).

Le peu de sensibilité du dosage et l'existence de faux positifs lui font préférer la biopsie du grêle qui est devenue facile.